

Akut Koroner Sendrom'lu Hastalarda Plazma Homosistein Düzeyleri

Plasma Homocystein Levels in Acute Coronary Syndrome Patients

Cenk Demirci Mert Özbakkaloğlu Ali Yıldırım
Tolga Çakmak Coşkun Yavuzgil

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, 1. İç Hastalıkları Kliniği, İzmir

ÖZET

Amaç: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık geleneksel risk faktörleri (ailevi yatkınlık, cinsiyet, hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, obezite, sigara kullanımı) koroner arter hastalığının yüksek sıklığını tamamen açıklayamamaktadır. Yeni kanıtlar kardiyovasküler risk bulmacasında plazma homosistein düzeyinin yüksek olmasının önemli bir role sahip olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda Akut Koroner Sendrom (AKS) tanısı almış hastalarda plazma homosistein düzeylerinin yüksek olup olmadığı araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza AKS teşhisi alan 20 hasta ve 20 sağlıklı birey dahil edildi. Tüm olguların plazma homosistein düzeyleri ölçülerek, hasta ve sağlıklı birey grupları arasında istatistiksel farklılık olup olmadığı araştırıldı. Ayrıca kontrol ve hasta grupları cinsiyet ve sigara içimi gözönüne alınarak alt gruplara ayrılarak plazma homosistein düzeyleri yönünden istatistiksel olarak analiz edildiler.

Bulgular: Çalışmamızda, AKS tanısı almış 20 hastanın plazma homosistein düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulundu ancak istatistiksel anlamlılıkta fark bulunamadı ($p>0.05$). Kontrol grubu ve hasta grubu sigara alışkanlıklarına göre alt gruplara ayrılarak homosistein düzeyleri karşılaştırıldı. Hasta grubunda sigara içen olguların plazma homosistein düzeyleri içmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p\leq 0.05$).

Sonuç: Olgu - kontrol çalışmaları ve bazı meta-analizler yüksek plazma homosistein düzeylerinin koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğunu bildirmektedir. Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grubu homosistein düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. Ancak devam eden, uzun süreli primer ve sekonder korunma çalışmalarının sonuçları ile açığa kavuşabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Homosistein, ateroskleroz, akut koroner sendrom

SUMMARY

Aim: Traditional risk factors for atherosclerotic cardiovascular diseases (family history, gender, hypertension, dyslipidemia, diabetes, smoking, central obesity) which are well defined in the past three decades are not satisfactory to define the high incidence of coronary arterial disease. New evidences emphasize that homocystein may play an important role in the cardiovascular risk puzzle. Elevated plasma levels of this amino acid can increase the risk of cardiovascular disease. The mechanisms of this risk elevation have not been clearly identified yet.

Methods: In this study, 20 patients with Acute Coronary Syndrome (ACS) and 20 healthy controls were investigated. Mean plasma homocystein values of the groups were compared. Both of the groups were subgrouped and analyzed by smoking habitus and gender.

Results: In our study, patient group had higher plasma homocystein levels than the control group but no statistically significant difference was obtained ($p>0.05$). In the patient group, smokers had significantly higher levels ($p\leq 0.05$).

Conclusion: Many clinicians believe that hyperhomocysteinemia is a risk factor for atherosclerosis. Case – control studies and some meta analysis trials showed that, high plasma homocystein levels is a good predictor of coronary heart disease. However, there is no clear evidence that decreasing of hyperhomocysteinemia is beneficial in primary and secondary prevention. This conflict may be solved when the ongoing trials will give us new data on the subject.

Key Words: Homocysteine, atherosclerosis, acute coronary syndrome

SSK Tepecik Hast Derg 2002;12(2-3):91-96

Kardiyovasküler hastalıklar gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın geleneksel risk faktörleri olan ailesel yatkınlık, cinsiyet, hipertansiyon, dislipidemi, diabet, obesite, sigara kullanımı gibi nedenler koroner arter hastalığının yüksek sıklığını tamamen açıklayamamaktadır. Yeni kanıtlar kardiyovasküler risk bulmacasının bir bölümünde homosisteinin önemini göstermektedir. Bu aminoasidin yükselmiş düzeyleri, henüz tam ortaya konmamış mekanizmalarla kardiyovasküler hastalık riskini artırabilir.

Biz çalışmamızda Akut koroner sendrom (AKS) tanısı almış hastalarda homosistein düzeylerini ölçerek bu grupta homosistein-kardiyovasküler hastalık bağlantısını araştırdık. Ayrıca cinsiyet ve sigara içimi yönünden gruplar arası homosistein dağılımını saptadık.

YÖNTEM

Çalışmamıza 1.2.98-1.5.99 tarihleri arasında SSK Tepecik Hastanesi Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatarak tedavi gören ve AKS tanısı alan 20 hasta ile 20 sağlıklı sağlık çalışanı birey dahil edilmiştir.

Akut myokard infarktüsü (Q ve non-Q) geçirmekte olan veya kararsız angina pectoris tanısı alan vakalar AKS olarak kabul edildi. Tüm hastaların koroner arter hastalıkları daha sonra yapılan koroner anjiyografileri ile kanıtlandı. Majör koroner damarların en az birinde, %50 veya daha fazla darlık bulunması koroner arter hastalığı ölçüsü olarak alındı.

Akut koroner sendrom grubunda hastaların 4'ü kadın, 16'sı erkek idi. Yaş ortalaması 50.11 ± 9.32 olarak bulundu.

Kontrol grubu, daha önce koroner arter hastalığı, serebrovasküler ya da periferik damar hastalığı, diabet ve hipertansiyonu olmayan genel olarak sağlıklı kişilerden oluşturuldu.

Kontrol grubunun 15'i erkek, 5'i kadın olup yaş ortalamaları 45.98 ± 11.57 olarak bulundu.

Hasta ve kontrol grubu sigara öyküsü, ilaç kullanımı (özellikle vitamin), beslenme alışkanlıkları, diabetes mellitus ve diğer hastalıklar yönünden sorgulandı. İlaç kullanımı olan (homosistein metabolizmasını bozan) ve üremik bireyler çalışma dışı tutuldu.

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid ile homosistein düzeyleri ölçüldü.

Çalışmamızda tüm bireylerin açlık (en az 10 saatlik) halinde kan ölçümleri yapıldı ve homosistein için kanlar soğuk zincirde taşınarak bekletilmeden 5000 devirde 10 dakika santfirüj edildi ve serumları ayrıldı. Serum örnekleri analiz edilinceye kadar -20°C 'da saklandı.

Homosistein düzeyleri Hewlett Packard 1100 markalı HPLC cihazında ve Hewlett Packard 1146 markalı floresans dedektörle Bio-Rad kiti kullanılarak ölçüldü. Tüm homosistein ölçümleri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Araştırma ve Geliştirme Merkezi'nde yapılmıştır.

Kandaki diğer ölçümlerde Olympus AU 5200 cihazı ve total kolesterol için Randox, trigliserid için Olympus kitleri kullanılmıştır. LDL düzeyi,

Friedewald formülünden [LDL = Total Kolesterol - (HDL + TG/5)] HDL düzeyi de ölçülerek hesaplandı.

Çalışma sonucunda grupların birbiri ile istatistiksel farklarının anlamlılığını değerlendirmek için "Student's t" testi kullanılmıştır. Sonuçların istatistiksel analizi "SPSS Windows Release 5" programı ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 20'si hasta ve 20'si kontrol grubu olmak üzere toplam 40 olgunun; plazma homosistein, total kolesterol, HDL, trigliserid ve LDL düzeyleri ölçülerek her iki grup arasındaki istatistiksel anlam araştırıldı. Aynı zamanda her iki grup, homosistein düzeyleri ile cinsiyet ve sigara içimi açısından karşılaştırıldı.

Çalışma sonucunda hasta grubunda plazma homosistein düzeyi ortalaması 13.25 ± 8.01 $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda ise 10.97 ± 3.99 $\mu\text{mol/L}$ bulundu. Ortalamadaki farka rağmen her iki grupta plazma homosistein düzeyleri açısından istatistiksel anlamlılıkta bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Plazma Homosistein düzeylerinin $\mu\text{mol/L}$ ortalamaları açısından gruplar arası karşılaştırma.

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri
Homosistein	13.25 ± 8.01	10.97 ± 3.99	$p>0.05$

Her iki grupta kadın ve erkek cinsler arasında plazma homosistein düzeyleri karşılaştırıldı. Kontrol grubunda kadınlarda ortalama plazma homosistein düzeyi 8.44 ± 1.71 $\mu\text{mol/L}$, erkeklerde ise 12.67 ± 4.28 $\mu\text{mol/L}$ idi, ancak istatistiksel anlamlılıkta bir farkı ifade etmiyordu ($p>0.05$). Hasta grubunda ise kadınlarda 14.03 ± 3.42 $\mu\text{mol/L}$, erkeklerde 13.03 ± 8.92 $\mu\text{mol/L}$ bulundu ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Cinsiyet dağılımına göre homosistein düzeyleri ($\mu\text{mol/L}$).

	Hasta grubu	Kontrol grubu
Erkek	13.04 ± 8.92	12.67 ± 4.28
Kadın	14.03 ± 3.42	8.44 ± 1.71
p değeri	>0.05	>0.05

Her iki grupta plazma homosistein düzeylerine sigaranın etkisi araştırıldı. Hasta grubunda sigara içenlerde plazma homosistein ortalama düzeyleri 14.19 ± 8.41 $\mu\text{mol/L}$, içmeyenlerde ise 9.99 ± 3.24 $\mu\text{mol/L}$ idi ve her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p\leq 0.05$). Kontrol grubunda ise ortalama plazma homosistein düzeyi sigara içenlerde daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Sigara kullanımına göre homosistein düzeyleri ($\mu\text{mol/L}$).

	Hasta grubu	Kontrol grubu
Sigara içenler	14.19 ± 8.41	11.63 ± 4.59
Sigara içmeyenler	8.23 ± 1.12	9.99 ± 3.24
p değeri	≤ 0.05	>0.05

TARTIŞMA

Koroner arter hastalığının (KAH) oluşmasında etkili olduğu bilinen klasik risk faktörleri; hastalığın patogenezi, prevalansı ve şiddetindeki bilinen değişimlerin %50'sinden daha azını açıklamaktadır (1). Son yıllardaki çalışmalar KAH'nın fizyopatolojisinde rol oynayan yeni risk faktörlerinin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Son dönemde tespit edilen yeni KAH risk faktörlerinden biri de homosistein'dir. Bu konudaki soruların tümünün yanıtlanamaması, 1990'lı yılların başından itibaren araştırmacıların dikkatlerini 1960'lı yıllardan beri bilinen vasküler patolojiler ve hiperhomosisteinemi ilişkisine çevirmiştir.

Homosistein, metiyonin metabolizmasının ara bir ürünü olan ve sülfidril içeren bir aminoasittir. İnsan plazmasında $15 \mu\text{mol/L}$ ve altı düzeyler normal kabul edilmektedir. Normal populasyonda metiyonin yükleme testi ile birlikte hiperhomosisteinemi sıklığının arttığı gösterilmiştir (2,3). Bu durum genetik varyant ve mutasyonlara ve beslenme değişikliklerine bağlı olabilir. Homosistein düzeyleri genel olarak yaşla artmakta ve erkek cinsiyette biraz daha yüksek düzeylerde seyretmektedir (4,5).

Homosistinüri hastalığının keşfinden sonra bu hastalıkta görülen vasküler patolojilerin yaygınlığı, ilk defa 1969 yılında Mc Cully tarafından

homosisteinin uyardığı ateroskleroz hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur (6). Son on yıldır bu hipotez tekrar gündeme gelmiş ve bu konuda yapılan çalışmaların sayısı hızla artmıştır. Yakın zamanda yapılan birçok olgu-kontrol çalışmasında karşıt görüşler olsa da hiperhomosisteinemi ile kardiyovasküler hastalık, hatta serebrovasküler ve periferik hastalık ilişkisi ortaya konmuştur (7-13). Atherosklerotik hastaların yaklaşık %30'unda hiperhomosisteinemi bulunmaktadır (14). KAH için bağımsız bir risk faktörü olarak iddia edilen hiperhomosisteinemin, kardiyovasküler hastalıklara yol açma mekanizması tam olarak anlaşılacakla birlikte, homosisteinin ağırlıklı olarak endotel hücre hasarı, düz kas proliferasyonu, LDL oksidasyonu ve protrombotik etkilere yol açarak ateroskleroz oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir (15-17). Genel olarak olgu kontrol çalışmalarında bazı çalışmalar tersini gösterse de plazma homosistein düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık arasında bağlantı saptanmıştır (Tablo 4). Myokard infarktüsü sırasında ve sonraki 180 gün içinde homosistein düzeylerinde 12.9 ± 0.9 $\mu\text{mol/L}$ 'den 15.3 ± 1.1 $\mu\text{mol/L}$ 'ye kadar bir artış olabileceği gösterilmiştir (18).

Çalışmamız sonuçlarına göre ortalama plazma homosistein düzeyleri açısından her iki grup arasında fark olmasına karşılık istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Tablo 4'de görülen bu konudaki bazı önemli çalışmaların verileri incelendiğinde, plazma homosistein düzeyleri açısından çalışmamızda elde edilen veriler ile uyumluk gözlenmektedir. Ancak olasılıkla olgu sayısının azlığına bağlı olarak istatistiksel anlamlı ilişki saptanamamıştır. Chacko ve ark. (19)'nın çalışması yaklaşık 100 hastayı kapsamaktadır

ve bu çalışmanın sonuçları kendi çalışmamız ile benzer sonuçlar göstermektedir. Anlamlı ilişki saptanan diğer olgu-kontrol çalışmalarında ise olgu sayısı 1000 ile 1500 arasındadır.

Çalışmamızda sigaranın homosistein düzeylerine etkisini araştırmak için her iki grupta sigara içen ve içmeyen bireyler plazma homosistein düzeyleri açısından karşılaştırılmış, hasta olan grupta sigara içenlerde istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur ($p \leq 0.05$). Bu sonuç değişik çalışmalar ile uyumludur. Sigaranın özellikle B6 vitamini düzeylerini düşürerek plazma homosistein düzeylerini yükselttiğini bildiren yayınlar mevcuttur (20). Kontrol grubunda benzer sonuç elde edilememiş ve sigara içen ve içmeyen grupta anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bazı yazarlar tarafından homosisteinin diğer risk faktörleri ile aditif etki yapabileceği söylenmektedir, ancak bu durum açık değildir.

Cinsiyet açısından bakıldığında, çalışmamızda iki grupta da her iki cinsten de plazma homosistein düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptayamadık ($p > 0.05$). Ancak kontrol grubunda ortalama plazma homosistein düzeyleri erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur.

Homosistein veya metiltetrahidrofolat redüktaz gen mutasyonu ile atherotrombotik vasküler hastalık arasındaki ilişki 1976'dan bu yana 12000'den fazla hasta üzerinde yapılan 100'den fazla olgu-kontrollü, retrospektif veya prospektif kohort çalışmada araştırılmıştır. Bunlar çalışma biçimi, hasta ve kontrol sayısı, ölçüm şekli, takip yöntemleri, hiperhomosisteinemi tanımı, istatistiksel analizleri oldukça farklı olsa bile çoğunda homosistein yüksekliği ile vasküler risk arasında kuvvetli ilişki bulunmuştur (20).

Tablo 4. Bazı önemli çalışmalarda bulunan plazma homosistein düzeyleri ($\mu\text{mol/L}$) ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişki.

	Çalışma şekli	Hasta grup	Kontrol	Relatif risk	p değeri
Taylor ve ark.	Olgu- kontrol	14.37 ± 6.89	10.10 ± 2.16	—	≤ 0.05
Graham ve ark.	Olgu- kontrol	11.25	9.73	1.9 (1.4-2.4)	≤ 0.001
Stampfer ve ark.	Olgu-kontrol	11.1 ± 4.0	10.6 ± 3.4	3.4 (1.3-8.8)	≤ 0.026
Arnesen ve ark.	Olgu-kontrol	12.7 ± 4.7	11.3 ± 3.7	1.3 (1.0-1.6)	≤ 0.02
Nygard ve ark.	Prospektif	11.4 (erkek)	—	—	≤ 0.005
Chacko ve ark.	Olgu-kontrol	10.98 ± 9.04	9.41 ± 3.60	—	> 0.05

Genel olarak birçok klinisyen tarafından hiperhomosisteineminin ateroskleroz için bir risk faktörü olduğuna inanılmaktadır (21-23). Retrospektif olgu kontrol çalışmalarının çoğunda, homosistein ile KAH arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Özellikle epidemiyolojik çalışmalarda yaklaşık 11 ila 16 $\mu\text{mol/L}$ plazma homosistein düzeyleri olan hastalar arasında kardiyovasküler hastalık açısından anlamlı ilişki görülmüş, kontrol grubuna göre 3 $\mu\text{mol/L}$ veya daha yüksek değerler saptanmıştır.

Ülkemizde koroner arter hastalarında yapılan iki büyük olgu-kontrollü çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların her ikisinde de plazma homosistein değerinin $>15 \mu\text{mol/L}$ olmasının KAH riskini 2.1 ile 2.35 civarında artırdığı gösterilmiştir (24,25).

Olgu -kontrol çalışmaları ve bazı meta-analizler hiperhomosisteineminin koroner hastalık için iyi bir belirleyici olabileceğini bildirmektedir.

Ancak yapılan uzun süreli ve geniş prospektif çalışmaların çok büyük bir kısmı (ARIC ve Kardiyovasküler Kalp Çalışması gibi) bu sonucu halen desteklememekte ve vaka kontrol çalışmalarına göre çok daha zayıf ilişki göstermektedir. Ayrıca 22 olgu - kontrol ve 11 kohort çalışmasının Kasım 2000'de yayınlanan meta-analizinde de çalışmaların çoğunun heterojen olduğu ve homosisteinin sanıldığı gibi kalp üzerine zararlı etkisinin olmadığı, fakat sağlıklı yaşantının göstergesi olabileceği vurgulanmıştır (26).

En son 2001 yılında yayınlanan 10 yıllık kohort çalışması sonucu "homosistein yüksekliğinin KAH için güçlü bir risk faktörü" olduğu hipotezini desteklemektedir (27). Yine yakın zamanda bir başka prospektif çalışma aynı sonucu göstermiştir (28). Ancak bu ve yakın tarihli büyük birkaç çalışmadan çıkan önemli bir sonuç; hafif hiperhomosisteineminin AKS olan hastalarda sekonder koroner olay gelişimi ve prognozun bir ön göstergesi olduğunun saptanmasıdır (29,30).

Homosistein KAH ilişkisini ortaya koymada prospektif çalışmaların, retrospektif vaka kontrol çalışmalarından çok daha fazla önemli olduğu bilinmektedir (31). Bu yüzden kesin bir sonuç

için daha fazla sayıda prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır. Primer ve sekonder korunmada yüksek homosistein düzeylerinin düşürülmesinin yararına ait hiçbir kesin kanıt bulunmamıştır. Homosistein düzeyleri, ateroskleroz gelişimi sırasında inflamasyona bağlı olarak veya başka bir faktörün etkisi ile de yükseliyor olabilir. Bir başka deyiş ile hiperhomosisteinemi bir neden değil sonuç olabilir. Bu durum ancak devam eden uzun süreli primer ve sekonder korunma çalışmaları ve homosistein düzeyleri-plak karakteri ve morfolojisi bağlantısını test eden çalışmaların sonuçları ile açığa kavuşabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Solberg LA, Enger SC, Hjermann I. Risk factors for coronary and cerebral atherosclerosis in Oslo Study. In: Gotto AM, Smith LC, Allen B, editors. Atherosclerosis. 5th ed. New York: Springer Verlag; 1980. p. 57-62.
2. Dudman NP, Wilcken DE, Wang J, Lynch JF, Macey LP. Disordered methionine/homocysteine metabolism in premature vascular disease: its occurrence, cofactor therapy and enzymology. *Atheroscler Thromb* 1993; 13:1253-60.
3. Refsum H, Fiskerstrand T, Guttormsen AB, Ueland PM. Assessment of homocysteine status. *J Inherit Metab Dis* 1997;20:286-94.
4. Grag UC, Zheng ZJ, Folsom AR. Short-term and long-term variability plasma homocysteine measurement. *Clin Chem* 1997;43:141-5.
5. Morris K. Higher estrogen level linked to decreased homocysteine concentration in women. *Am J Epidemiol* 2000;152:140-8.
6. Mc Cully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Patfol* 1969;56:111-28.
7. Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocystenemia as risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr* 1992;12:279-98.
8. Bushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assesment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57.
9. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:230-6.
10. Nygard O, Vollset SE, Refsum H. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile: the Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 1995;274: 1526-33.

11. Stampfer MJ, Malinow MR. Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk? *N Engl J Med* 1995; 332:328-9.
12. Graham IM, Daly LE. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;277:1775-81.
13. Carol J. Boushey, Shirley A, Beresford A. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995;274(13):1049-57.
14. Clarke R, Daly R, Robinson K. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-55.
15. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR. Homocysteine induced arteriosclerosis: the role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 1976;58:731-41.
16. Tsia JC, Perella MA, Yoshizumi M. Promotion of vascular smooth cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci* 1994;91: 6369-73.
17. Nishinaga M, Ozawa T, Shimada K. Homocysteine, a thrombogenic agent supresses anticoagulant heparan sulfate expression in culture porcine aortic endothelial cells. *J Clin Invest* 1993;92:1381-6.
18. Egerton W, Silberberg J, Crooks R. Serial measures of plasma homocysteine after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;77:759-61.
19. Chacko KA. Plasma homocysteine levels in patients with coronary heart disease. *Indian Heart J* 1998; 50(3):295-9.
20. Robinson K, Arheant K, Refsum H. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: Risk factors for stroke peripheral vascular disease, and coronary artery disease. *Circulation* 1998; 97(5): 437-43.
21. Stubbs PJ, Al-Obaidi MK, Conory RM, Collinson PO, Graham IM, Noble MIM. Effects of plasma homocysteine concentration on early and late events in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 102: 605-10.
22. Rimm EB, Ascherio A, Giovannucci E, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett. Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. *JAMA* 1996;275:447-51.
23. KS Woo, Chook P, Lolin YI. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 1997;96:2542-44.
24. Tokgözoğlu SL, Alikeşifoğlu M, Atalar E. Homosistein ve MTHFR genotipinin koroner arter hastalığı risk ve yaygınlığının belirlenmesindeki önemi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999;27:598-603.
25. Aksoy M, Öç M, Aksoy Nur Ş. Bir Türk kohortunda plazma homosistein, folat ve B12 vitamini düzeylerinin koroner arter hastalığı risk faktörü olarak önemi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000;28:475-80.
26. Cleophas TJ, Hornstra N, Hoogstraten van B, van der Meulen J. Homocysteine, a risk factor for coronary artery disease or not ? a meta analysis. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1005.
27. Knekt P, Reunanen A, Alftan G, Aroma A. Hyperhomocystinemia a risk factor or a consequence of coronary heart disease? *Arch Intern Med* 2001; 161:1589-94.
28. Ford ES, Smith SJ, Stroup DF, Steinberg KK, Mueller PW, Thacker SB. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a systematic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case-control studies. *Int J Epidemiol* 2002;31(1): 59-70.
29. Torbjorn O, Antia S, Marianne H. Serum homocysteine concentration as an indicator of survival in patients with acute coronary syndroms. *Arch Intern Med* 2000; 160:1834-40.
30. Stubbs PJ, Al-Obaidi MK, Conory RM, Collinson PO, Graham IM, Noble MIM. Effects of plasma homocysteine concentration on early and late events in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 102:605-10.
31. Suarez Garcia I, Gomez Cerezo JF, Rios Blanco JJ, Barbado Hernandez FJ, Vazquez Rodriguez JJ. Homocysteine: The cardiovascular risk factor of the next millennium? *An Med Interna* 2001;18(4):211-7.

Yazışma adresi:

Dr. Mert ÖZBAKKALOĞLU
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi
1. İç Hastalıkları Klinik Şef Yard., İzmir
