

Anjiyografik Olarak Koroner Arter Hastalığı Tanısı Almış Hastalarda Koroner Arter Hastalığının Klinik Şekilleri Arasında Plazma Homosistein Seviyesi Farklı Mıdır?

Y. Doç. Dr. Engin BOZKURT, Y. Doç. Dr. M. Kemal EROL, Y. Doç. Dr. Mahmut AÇIKEL, Y. Doç. Dr. Mustafa YILMAZ, Y. Doç. Dr. Sait KELEŞ*, Doç. Dr. Şule KARAKELLEOĞLU

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve Biyokimya* Anabilim Dalları, Erzurum

ÖZET

Son zamanlarda yapılan çalışmalar; orta derecede artmış plazma homosistein konsantrasyonunun, koroner arter hastalığı (KAH) için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Ayrıca bazı akut koroner sendromlu (AKS) olgularda artmış plazma homosistein seviyesinin mortaliteyi de arttırdığı gösterilmiştir. Fakat KAH'ın klinik şekilleri arasında plazma homosistein seviyesi bakımından farklılık olup olmadığı araştırılmamıştır. Bu çalışma KAH'ın farklı klinik şekilleri arasında plazma homosistein seviyesinde farklılık olup olmadığını araştırmak amacı ile yapıldı.

Çalışmaya kliniğimizde koroner anjiyografi yapılan ve koroner arterlerinde önemli darlık ($\geq\%50$) bulunan ardışık 123 KAH olgusu (94 erkek, 29 kadın; ortalama yaş: 54.39 ± 9.64 yıl) ile aynı yaşlarda koroner anjiyografisi normal olan 30 kontrol vakası (24 erkek, 6 kadın; ortalama yaş: 53.56 ± 9.87 yıl) alındı. KAH olguları KAH'ın klinik şekillerine göre dört gruba ayrıldı. Grup 1: efor anjinası olanlar (n: 27), grup 2: class III anstabil anjina pektoris ya da ST yükseklığı olmayan akut miyokard infarktüsü olanlar (n: 43), grup 3: ST yükseklığı olan akut miyokard infarktüsü olanlar (n: 33) ve grup 4: daha önceden (>2 ay) miyokard infarktüsü geçirmiş, PTCA yapılmış ya da by-pass operasyonu olmuş fakat anjinası olmayan olgular (20). Olgulardan hastaneye kabulde venöz kan örnekleri alınarak plazmaları ayrıldı. Bundan homosistein seviyesi "high performance liquid chromatography (HPLC)" yöntemi ile çalışıldı.

Plazma homosistein seviyesi KAH'lı olgularda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla 14.92 ± 4.25 $\mu\text{mol/L}$; 8.64 ± 1.52 $\mu\text{mol/L}$, $p<0.001$). KAH'ın alt grupları arasında ise homosistein seviyeleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla 14.52 ± 3.99 $\mu\text{mol/L}$; 15.18 ± 4.51 $\mu\text{mol/L}$; 15.37 ± 4.68 $\mu\text{mol/L}$; 14.33 ± 3.35 $\mu\text{mol/L}$; tüm alt gruplar arasında $p>0.05$).

Bu sonuçlar anjiyografik olarak KAH tanısı konulmuş hastalarda KAH'ın klinik şekilleri arasında plazma homosistein seviyesinin değişmediğini göstermektedir. Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30: 281-285

Anahtar kelimeler: Homosistein, koroner arter hastalığı

Plazma homosistein seviyesindeki artış ile vasküler hastalık arasındaki klinik ilişki, ilk defa 1969 yılında McCully tarafından ortaya konmuştur. Araştırmacı, plazma homosistein seviyesi yüksek ve homosistinüri olan iki çocuğun otopsisinde yaygın arteriyel tromboz tespit etmiştir (1). Homosistein, vücutta methionin metabolizması esnasında oluşan ve sülfür grubu içeren bir esansiyel olmayan aminoasittir (2). Vücutta remetilasyon ile tekrar methionine ya da transsülfirasyon ile cystathionine dönüştürülür (3). Konjenital olarak homosistein metabolizmasında transsülfirasyon işlemini yapan enzimin eksikliğinde oluşan ve plazma homosistein seviyelerinin aşırı arttığı konjenital homosistinüride hayatın erken yaşlarında meydana gelen ve hızla ilerleyen damar hastalıkları görülmektedir (2,4,5).

Yeni epidemiyolojik çalışmalar ise, orta derecede artmış plazma homosistein konsantrasyonunun; hem koroner arter hastalığı (KAH) gibi aterosklerotik damar hastalıklarının gelişmesini (6-10) hem de venöz sistemde trombüs oluşumunu (11) kolaylaştırıcı etki gösterdiğini bildirmektedir. Ayrıca akut koroner sendromlu (AKS) olgularda artmış plazma homosistein konsantrasyonu ile beraber erken ve geç kardiyak olayların da arttırdığı gösterilmiştir (2,12). Fakat plazma homosistein seviyesinin KAH'ın klinik şekilleri arasında farklılık gösterip göstermediği henüz araştırılmamıştır.

Bu çalışma anjiyografik olarak belirlenmiş KAH'lı olgular arasında KAH'ın klinik şekillerine göre plazma homosistein seviyesinde farklılık olup olmadığını araştırmak amacı ile yapıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya kliniğimizde koroner anjiyografi yapılan ve koroner arterlerinde önemli darlık ($\geq\%50$) bulunan ardışık 123 KAH olgusu (94 erkek, 29 kadın; ortalama yaş: 54.39

$\pm 9,64$ yıl) ile aynı yaşlarda koroner anjiyografisi normal olan 30 kontrol vakası (24 erkek, 6 kadın; ortalama yaş: 53.56 ± 9.87 yıl) alındı. KAH'lı olgular KAH'ın klinik şekillerine göre dört gruba ayrıldı. Grup 1: efor anginası olanlar (n: 27), grup 2: class III anstabil angina pektoris yada ST yükseklığı olmayan akut miyokard infarktüsülü olgular (n: 43), grup 3: ST yükseklığı olan akut miyokard infarktüsülü olgular (n: 33) ve grup 4: daha önceden (>2 ay) miyokard infarktüsü geçirmiş, PTCA yapılmış ya da bypass operasyonu olmuş fakat hali hazırda anginası olmayan olgular (n: 20).

Son <2 ay miyokard infarktüsü geçirenler, böbrek, karaciğer, ve tiroid hastalığı olanlar, kardiyomyopati veya kalp kapak hastalığı olanlar, antikonvülsan tedavi alanlar, kronik alkol kullananlar ve vitamin tedavisi görenler çalışmaya dahil edilmedi.

Laboratuvar incelemeleri: Olgulardan, homosistein ölçümü için hastaneye kabulde EDTA içeren tüplere venöz kan örnekleri alınarak oda sıcaklığında 3000 devir/dk 15 dk santrifüj yapıp plazmaları ayırdı. Bu plazmalar -80°C saklandı. Homosistein seviyesi, bu gün için altın standard olarak kabul edilen "high performance liquid chromatography" (HPLC) yöntemi ile ölçüldü (13,14).

12 saatlik açlık sonrası alınan kanlardan da serum total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri enzimatik yöntemle Hitachi 717 otoanalizör cihazında çalışıldı.

Grup 2 ve grup 3 olgularında gelişte ve 12 saat sonra alınan kan örneklerinden kardiyak troponin T (cTnT) seviyesi "sandwich immunoassay" yöntemiyle Roche diagnostik ticari kiti kullanılarak ölçüldü.

Koroner anjiyografi: Philips Integris 5000 cihazında Judkins tekniği ile yapıldı. Bütün görüntüler aynı kardiyolog tarafından hastaların laboratuvar sonuçlarından habersiz bir şekilde değerlendirildi. Herhangi bir koroner arterinde ≥ 50 darlık görülmesi koroner arter hastalığı olarak kabul edildi.

Anstabil angina pektoris tanısı Braunwald sınıflamasına göre yapıldı (15). Akut miyokard infarktüsü tanısı da Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre konuldu (16).

İstatistiksel analiz: İstatistiksel çalışma için SPSS 10.0 paket bilgisayar istatistik programı kullanıldı. Hasta ve kontrol grubuna ait kalitatif değişkenler aritmetik ortalama \pm standart sapma, kantitatif değişkenler ise % olarak verildi. İki grup arasındaki kalitatif değerlerin karşılaştırılmasında Student's t testi, kantitatif değerlerin karşılaştırılmasında ise ki kare testi uygulandı. İkinden fazla grubun kalitatif değerlerinin karşılaştırılmasında da ANOVA analizi kullanıldı. Homosisteinin KAH'ın diğer risk faktörleri ile ilişkisi ve homosisteinin KAH'ı göstermedeki değeri multipl regresyon analizi ile araştırıldı. cTnT ve yaşın homosisteinle ilişkisinin incelenmesinde de Pearson korelasyon analizi uygulandı. Testlerin tümünde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen KAH'lı olgular ve kontrol grubu aynı yaşlardaki olgulardan oluşmaktaydı ve

aralarında cinsiyet yönünden de anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Koroner arter hastalığı için geleneksel risk faktörlerinden birinci derece akrabalarda erken yaşta KAH görülme hikayesi, hipertansiyon, şeker hastalığı ve sigara içme hikayesi açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Fakat hiperkolesterolemi KAH'lı olgularda daha sık görüldü ($p < 0.01$). Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ise KAH'lı olgularda anlamlı derecede daha az bulundu ($p < 0.001$). Çalışmaya alınan bütün olguların genel klinik ve laboratuvar bulguları tablo 1'de verildi.

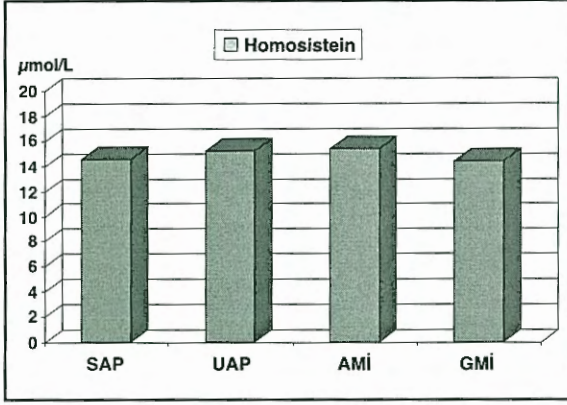
Tablo 1. Çalışmadaki tüm olguların genel klinik ve laboratuvar bulguları

	KAH (n=123)	Kontrol (n=30)	P
Cinsiyet, (E/K)	94/29	24/6	AD
Yaş, (yıl)	54.39 \pm 9.64	53.56 \pm 9.87	AD
Kardiyak risk faktörleri			
Hipertansiyon	31(%25)	5(%16)	AD
Sigara içme	48(%39)	11(%36)	AD
Şeker hastalığı	23(%18)	3(%11)	AD
Aile hikayesi	21(%17)	5(%16)	AD
Total kolesterol, (mg/dl)	207.3 \pm 34.8	176.6 \pm 23.6	<0.01
HDL, (mg/dl)	37.07 \pm 4.9	41.4 \pm 4.4	<0.001
Homosistein, ($\mu\text{mol/L}$)	14.92 \pm 4.25	8.64 \pm 1.52	<0.001

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, AD: Anlamlı değil

Homosistein seviyesi KAH'lı grupta kontrol grubuna göre oldukça anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla 14.92 ± 4.25 $\mu\text{mol/L}$; 8.64 ± 1.52 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.001$). Fakat KAH'lı olgular arasında KAH'ın klinik şekline göre plazma homosistein seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla 14.52 ± 3.99 $\mu\text{mol/L}$; 15.18 ± 4.51 $\mu\text{mol/L}$; 15.37 ± 4.68 $\mu\text{mol/L}$; 14.33 ± 3.35 $\mu\text{mol/L}$; ANOVA analizinde $f: 0.45$; $p > 0.05$). KAH'lı olguların klinik durumlarına göre alt gruplarından elde edilen homosistein değerleri ise grafik 1'de gösterildi.

KAH'lı olgularda KAH'ın diğer risk faktörleri ile homosistein seviyesi arasındaki ilişki multipl regresyon analizi ile değerlendirildi. Konvansiyonel risk faktörlerinden sadece yaşın homosistein seviyesi üzerine etkili olduğu görüldü (tablo 2). Ayrıca yaş ile homosistein arasındaki ilişki Pearson korelasyon analiziyle de değerlendirildi. Aralarında anlamlı pozitif



Şekil 1. Koroner arter hastalarında plazma homosistein değerleri. (SAP: Stabil angina pectoris, UAP: Anstabil angina pectoris ya da ST yükseklığı olmayan akut miyokard infarktüsü, AMİ: ST yükseklığı olan akut miyokard infarktüsü, GMİ: >2 ay miyokard infarktüsü, PTCA veya By-Pass operasyonu olan fakat anginası olmayanlar).

Tablo 2. Koroner arter hastalarında diğer risk faktörlerinin plazma homosistein seviyesi üzerine etkisi

Parametre	Beta değeri	P- değeri
Yaş	0.479	0.001
HDL	-0.123	0.131
Total kolesterol	0.038	0.645
Hipertansiyon	0.054	0.521
Şeker hastalığı	0.059	0.48
Sigara içmek	0.081	0.335
Aile hikayesi	0.024	0.776

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

korelasyon bulundu ($r: 0.47, p<0.01$). Yaş dışında diğer KAH risk faktörlerinden hiçbirinin homosistein seviyesi üzerine etkisinin olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Ayrıca, çalışmadaki tüm olguların dahil edildiği ve KAH'ın bağımlı değişken olarak alındığı multivariate analizde, homosisteininin anlamlı bir KAH risk faktörü olduğu tespit edildi (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda diğer risk faktörlerinin koroner arter hastalığı üzerine etkisi

Parametre	Beta değeri	P- değeri
Yaş	0.956	0.22
HDL	-0.842	0.01
Total kolesterol	1.022	0.04
Homosistein	2.207	0.01

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

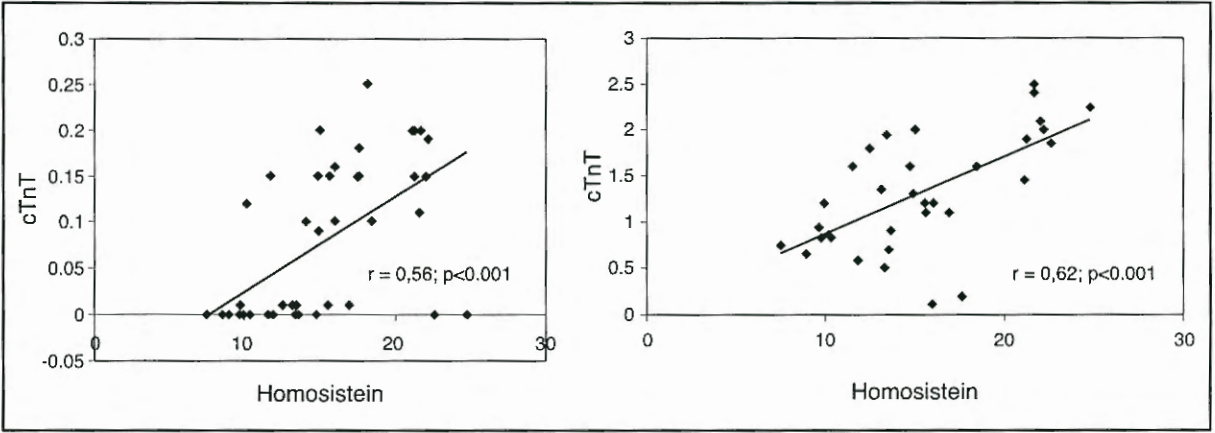
Akut koroner sendromlu olgularda (grup 2 ve 3) miyokard nekrozunun bir göstergesi olarak kardiyak troponin T (cTnT) parametresi de çalışıldı. Bu olgularda plazma homosistein seviyesi ile cTnT arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (sırasıyla $r:0.56, p<0.001$; $r:0.62, p<0.001$). Plazma homosistein seviyesi ile cTnT arasındaki ilişki sırasıyla şekil 2'de gösterildi.

TARTIŞMA

Plazma homosistein konsantrasyonunun çok yüksek seviyelere çıktığı konjenital homosistinüri olgularda erken yaşta gelişen ve çok hızlı ilerleyen aterosklerotik damar hastalıklarının görülmesi nedeniyle homosistein ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda plazmada orta derecede artmış homosistein seviyelerinde de hem koroner hem de periferik damar hastalığının görülme sıklığında artış olduğu tespit edilmiştir (6-11). Böylece orta derecede artmış plazma homosistein yüksekliğinin de KAH için bağımsız yeni bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir.

Hiperhomosisteineminin hangi nedenlerle ateroskleroza yol açtığı konusunda farklı mekanizmalar bildirilmiştir. Bunlardan en çok kabul göreni toksik etki ile endotelde oluşan hasar ve endotele bağlı genişlemenin azalmasıdır (17). Buna ilaveten trombomodulin aktivasyonunda azalma, faktör V aktivasyonu ve protein C inhibisyonu ile koagülasyonun da artırdığı gösterilmiştir (4). Ayrıca trombosit agregasyonunda da artışa neden olduğu çeşitli çalışmalarla bildirilmiştir (2,4). Bu bilgilerin ışığında; homosisteininin hem ateroskleroz oluşumunu kolaylaştırdığı hem de akut koroner sendromlu olgularda oluşan plak rüptürü üzerinde trombüs oluşumunu kolaylaştırdığı söylenebilir. Bunları destekler şekilde Al-Obaidi ve arkadaşlarının 205 AMİ'li, 185 anstabil angina pectoris'li hastada yaptığı bir çalışmada plazma homosistein seviyesi ile miyokard nekrozunu gösteren cTnT ilişkisini incelemişler; cTnT ile homosistein seviyeleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulmuşlardır (18). Bizim çalışmamızdaki akut koroner sendromlu olgularda (grup 2 ve 3) plazma homosistein seviyesi ile cTnT arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (sırasıyla $r: 0.56, p<0.001$; $r: 0.62, p<0.001$).

Ayrıca KAH'lı hastaların bir kısmında (özellikle



Şekil 2. Grup 2 (soldaki şekil) ve grup 3 (sağdaki şekil) olgularda plazma homosistein seviyesi ile cTnT arasındaki ilişki. (cTnT: Kardiyak troponin T)

AKS) yapılmış ve plazma homosistein seviyesi ile mortalite arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda vardır. Bunlardan Stubbs (2) ve arkadaşlarının 440 AKS'li olguda yaptığı çalışma ile Omland (12) ve arkadaşlarının 579 hastada yaptığı çalışmada; AKS'li olgularda gelişteki plazma homosistein seviyesi ile erken ve geç kardiyak olaylar arasında anlamlı ilişki tespit etmişlerdir. Nygard ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada da 587 KAH'lı olgu 4.6 yıl izlenmiş ve homosistein seviyesi yüksek olan grupta mortalite daha yüksek bulunmuştur (19).

Akut koroner sendromlu hastalarda homosistein ölçümü için kan örneklerinin ne zaman alınması gerektiği konusunda da çelişkili açıklamalar bulunmaktadır. İlk zamanlar yapılan çalışmalarda (20) akut miyokard infarktüsünün akut döneminde plazma homosistein düzeylerinin %25 daha düşük olduğu ve infarktüs sonrası dönemde yeniden arttığını savunan çalışmalar yapılmasına rağmen, daha sonraları yapılan çalışmalarda plazma homosistein seviyesinde önemli değişiklik olmadığını göstermiştir (21,22). Fakat akut koroner sendromlu hastalar üzerinde yapılan homosistein çalışmalarında kan örnekleri genel olarak hastaneye müracaatları sırasında alınmıştır (2,4,12,22). Bizim çalışmamızda da hastaların kan örnekleri hastaneye kabul esnasında alınarak daha sonra gerekli tedavilerine devam edildi.

Çalışmamızda, ülkemizde yapılan Tokgözoğlu (23) ve arkadaşları ile Aksoy (24) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar ve dünya literatürü ile uyumlu bir şekilde koroner arter hastalarında plazma homosistein seviyesinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). Fakat, ANOVA testinde

koroner arter hastalığının farklı klinik şekilleri arasında plazma homosistein seviyesinin istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü ($p > 0.05$).

Daha önceden yapılan bir çok çalışma ile uyumlu olarak yaş dışındaki diğer KAH risk faktörleri ile homosistein seviyesi arasında anlamlı ilişki bulunmadı (2,24-27). Yaş ile homosistein arasında bizim çalışmamızda ($p < 0.01$) elde ettiğimiz anlamlı pozitif korelasyon; Aksoy (24) ve arkadaşları ($p = 0.01$), Schnyder (25) ve arkadaşları ($p < 0.0001$) ve Stubbs (2) ve arkadaşlarının çalışmalarında ($p < 0.001$) da bulunmuştur. Yaşla beraber bu artışın muhtemelen homosistein metabolizmasındaki enzim eksikliği sonucunda geliştiği sanılmaktadır (27).

Sonuç olarak, koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olan plazma homosistein seviyesi koroner arter hastalığının farklı klinik şekilleri arasında anlamlı değişiklik göstermediği kanaatine vardık.

KAYNAKLAR

1. McCully KS: Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol 1969; 56: 111-28
2. Stubbs PJ, Al-Obaidi MK, Conroy RM, et al: Effect of plasma homocysteine concentration on early and late events in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2000; 102: 605-10
3. Robinson K: Homocysteine, B vitamins, and risk of cardiovascular disease. Heart 2000; 83: 127-30
4. Al-Obaidi MK, Philippou H, Stubbs PJ, et al: Relationships between homocysteine, factor VIIa, and thrombin generation in acute coronary syndromes. Circulation 2000; 101: 372-7

5. **Kuch B, Bobak M, Fobker M, et al:** Associations between homocysteine and coagulation factors. *Thrombosis Research* 2001; 103: 265-73
6. **Verhoef P, Kok FJ, Kruyssen DA, et al:** Plasma total homocysteine, B vitamins, and risk of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 989-95
7. **Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, et al:** Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 286-91
8. **Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al:** Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277:1775-81
9. **Aronow WS, Ahn C:** Association between plasma homocysteine and peripheral arterial disease in older persons. *Coron Artery Dis* 1998; 9: 49-50
10. **Konecky N, Malinow MR, Tunick PA, et al:** Correlation between plasma homocysteine and aortic atherosclerosis. *Am Heart J* 1997; 133: 534-40
11. **den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al:** Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 759-62
12. **Omland T, Samuelsson A, Hartford M, et al:** Serum homocysteine concentration as an indicator of survival in patients with acute coronary syndromes. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1834-40
13. **Refsum H, Ueland PM, Svardal AM:** Fully automated fluorescence assay for determining total homocysteine in plasma. *Clin Chem* 1989; 35:1921-27
14. **Fiskerstrand T, Refsum H, Kvalheim G, Ueland PM:** Homocysteine and other thiols in plasma and urine: automated determination and sample stability. *Clin Chem* 1993; 39: 263-71
15. **Braunwald E:** Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989; 80: 410-14
16. **Alexander RW, Pratt CM, Roberts R:** Diagnosis and management of patients with acute myocardial infarction. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V (eds). *The Heart*. International edition: McGraw-Hill, 1998; 1345-33
17. **Welch GN, Lascenzo J:** Homocysteine and atherothrombosis. *New Engl J Med* 1998; 338: 1042-50
18. **Al-Obaidi MK, Stubbs PJ, Collinson P, Conroy R, Graham I, Noble MIM:** Elevated homocysteine levels are associated with increased ischemic myocardial injury in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1217-22
19. **Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE:** Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-6
20. **Egerston W, Sillberg J, Crooks R, Ray C, Xie L, Dudman N:** Serial measures of plasma homocysteine after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 759-61
21. **Senarentne MP, Griffiths J, Nagendran J:** Elevation of plasma homocysteine levels associated with acute myocardial infarction. *Clin Invest Med* 2000; 4: 220-6
22. **Al-Obaidi MK, Stubbs PJ, Amersey R, Noble MIM:** Acute and convalescent changes in plasma homocysteine concentrations in acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 85: 380-384
23. **Tokgözoğlu SL, Alikışifoğlu M, Atalar E, ve ark:** Homosistein ve MTHFR genotipinin koroner arter hastalığı risk ve yaygınlığının belirlenmesindeki önemi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999; 27: 598-603
24. **Aksoy M, Öç M, Aksoy ŞN, ve ark:** Bir Türk kohortunda plazma homosistein, folat, B12 vitamini düzeylerinin koroner arter hastalığı risk faktörü olarak önemi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000; 28: 481-8
25. **Schnyder G, Pin R, Roffi M, Flammer Y, Hess OM:** Association of plasma homocysteine with the number of major coronary arteries severely narrowed. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1027-30
26. **Chao CL, Tsai HH, Lee CM, et al:** The graded effect of hyperhomocysteinemia on the severity and extent of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999; 147: 379-86
27. **Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH:** Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270: 2693-8