

T.C. PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

YAVAŞ KORONER AKIMLI HASTALARDA  
HOMOSİSTEİN METABOLİZMASI VE HELICOBACTER  
PYLORI İNFEKSİYONU İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖMÜR KURU  
DANIŞMAN: DOÇ. DR. HARUN EVRENGÜL

DENİZLİ  
KASIM, 2006

T.C. PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

YAVAŞ KORONER AKIMLI HASTALARDA  
HOMOSİSTEİN METABOLİZMASI VE HELICOBACTER  
PYLORI İNFEKSİYONU İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖMÜR KURU  
DANIŞMAN: DOÇ. DR. HARUN EVRENGÜL

DENİZLİ  
KASIM, 2006

İş bu çalışma jürimiz KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof.Dr. Mustafa KILIÇ

Üye

Doç.Dr.H.Asuman KAFTAN

Üye

Doç.Dr.Dursun DURSUNOĞLU

Üye

Doç.Dr.Harun EVRENGÜL

Üye

Doç.Dr. Veli ÇOBANKARA

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

06/11/2006

DEKAN

Prof. Dr. Hüseyin BAGCI  
Dekan

## İÇİNDEKİLER

BÖLÜM	SAYFA
İÇİNDEKİLER	I
TABLolar ÇİZELGESİ	II
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ	III
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
ATEROSKLERoz VE KORONER ARTER HASTALIĞI	3
YAVAŞ KORONER AKIM	14
HOMOSİSTEİN, VİTAMİN B12 VE FOLİK ASİT	19
HELICOBACTER PYLORI	31
GEREÇ VE YÖNTEM	34
İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	37
BULGULAR	38
TARTIŞMA	46
SONUÇ	52
ÖZET	53
YABANCI DİL ÖZETİ	54
KAYNAKLAR	55

**TABLolar ÇİZELGESİ**

<b>TABLO</b>	<b>SAYFA</b>
Tablo – 1: Dolaşımdaki homosisteinin alt tip yüzde dağılımı.	23
Tablo – 2: Dolaşımdaki homosistein düzeyinin çeşitli belirleyicileri.	24
Tablo – 3: Endotel ile ilişkili adhezyon molekülleri ve temel fonksiyonları.	30
Tablo – 4: Yavaş koroner akım olan ve olmayan olguların temel demografik ve klinik özellikleri.	39
Tablo – 5: Yavaş koroner akım olan ve olmayan olguların üre nefes testi, kan folat vitamin B12 ve homosistein düzeyleri ile koroner arterlerdeki akımların TIMI kare sayıları.	40
Tablo – 6: HP infeksiyonu olan ve olmayan gruplarda kan Homosistein, Folik asit ve Vitamin B12 düzeylerinin karşılaştırılması.	41

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

ŞEKİL	SAYFA
Şekil - 1: İntimal kalınlaşma.	4
Şekil - 2: İntima altı proteoglikandan zengin tabakada lipid damlacıkları içeren köpük hücre birikimini gösteren kesitler.	7
Şekil - 3: Proksimal LAD kesitinden hazırlanan spesimende ateroma (Tip IV lezyon).	8
Şekil - 4: Lezyona yatkın damar çeperinde intimal kalınlaşma ile başlayarak klinik hastalık olarak bulgu veren lezyon tiplerinin damar kesiti çizimleri ile gösterimi.	10
Şekil – 5: Aterosklerotik lezyonun ilerleme diyagramı.	12
Şekil – 6: Homosisteinin kimyasal yapısı.	20
Şekil – 7: Homosistein metabolizması.	20
Şekil - 8: Homosistein metabolizmasında remetilasyon ve transsülfürasyon yolları.	22
Şekil - 9: Endotel ve mediyatörler.	28
Şekil - 10: Helicobacter pylori, flouresan boyama.	33
Sekil–11: Yavaş koroner akım ile kan Homosistein(11a), Folik asit(11b) ve vitamin B12(11c) düzeylerinin karşılaştırılması.	41
Şekil - 12: Helicobacter pylori için yapılan üre nefes testi sonuçları ile kan Homosistein(12a), folik asit(12b) ve vitamin B12(12c) düzeylerinin karşılaştırılması.	43
Şekil 13: Helicobacter pylori enfeksiyonu ile ortalama TIMI kare sayıları karşılaştırılması.	45

## GİRİŞ

Ateroskeroz, günümüzde sıklığı giderek artan önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Aterosklerotik süreç, çocukluk çağından başlayarak vücuttaki vasküler yapıyı etkilemekte ve bu sürecin klinik belirtileri ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Koroner veya periferik arter hastalığı ya da inme gibi klinik tablolarla karşımıza çıkan bu sistemik hastalık, pek çok risk faktörünün katkısı ile değişken prognoza sahiptir. Ne var ki bu kompleks ve gizemli tablonun patofizyolojisi henüz tamamen aydınlatılabilmiş değildir.

Ateroskleroz sürecini olumsuz yönde etkileyen risk faktörleri arasında başlıca artmış kan kolesterol ve trigliserid seviyeleri, yüksek kan basıncı, tütün kullanımı ve diyabet sayılmakta ve geçen her gün yeni aday faktörler literatüre sunulmakta ve bu faktörler üzerinde çalışılmaktadır.

Aterosklerozun, klinik seyri ve risk faktörleri ile etkileşimi subklinik dönemden başlayarak hastadan hastaya oldukça farklılıklar göstermektedir. Tıkaçıcı koroner arter hastalığının tanı ve tedavisi ile başlayan ateroskleroz tanımı, giderek genişlemiş ve nihayet erken yaştaki yağlı çizgilenmelerden, göğüs ağrısı ile gelen ancak normal koroner anjiyogramı sahip hastalarda belirlenen mikrovasküler koroner arter hastalığına dek geniş bir yelpazedeki olguları içine almıştır. Ne var ki hastalığın aşikâr klinik ve anjiyografik delillerinin ortaya çıkmasından çok önce ateroskleroz sürecinin koroner akım paterninde birtakım değişikliklere yol açtığı ve “Yavaş Koroner Akım” olarak ifade edilen bu anjiyografik bulgunun mikrovasküler dolaşım kusurunun bir formu ve ileride gelişecek tıkaçıcı bir epikardiyal arter hastalığının habercisi olduğu düşünülmektedir (1).

Bazı hastalarda ateroskleroz varlığına rağmen hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve sigara gibi major risk faktörlerinin saptanamadığından dikkatler alternatif risk faktörlerine odaklanmıştır. Homosistein (Hcy) yüksekliği ve *Helicobacter pylori* (HP) infeksiyonu varlığı, koroner arter hastalığı ile ilişkisi tespit edilmiş olan bu alternatif risk faktörlerindedir. HP'nin, ateroskleroz gelişimini sitotoksin ilişkili gen ürünleri ve bunların damar duvarı ile verdiği çapraz reaksiyonlarla gerçekleştirdiği bildirilmiştir. Buna ek olarak yine koroner

arter risk faktörü olan Hcy metbolizmasında rol oynayan vitamin B12, B6 ve folik asitin emilimini azaltarak dolaylı etkisi de olabileceği belirtilmiştir. Hcy'nin de kimi vazoaktif maddeler yoluyla ateroskleroz gelişimini olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir.

Bu çalışmada, koroner anjiyografide normal koroner arterlere sahip ancak "Yavaş koroner akım fenomeni" bulunan bireylerde HP infeksiyonunun sıklığı ve YKA fenomeni ile yakın ilişkili olduğu bilinen Hcy metabolizması üzerine etkisi incelenmiştir.



## GENEL BİLGİLER

### ATEROSKLEROZ VE KORONER ARTER HASTALIĞI

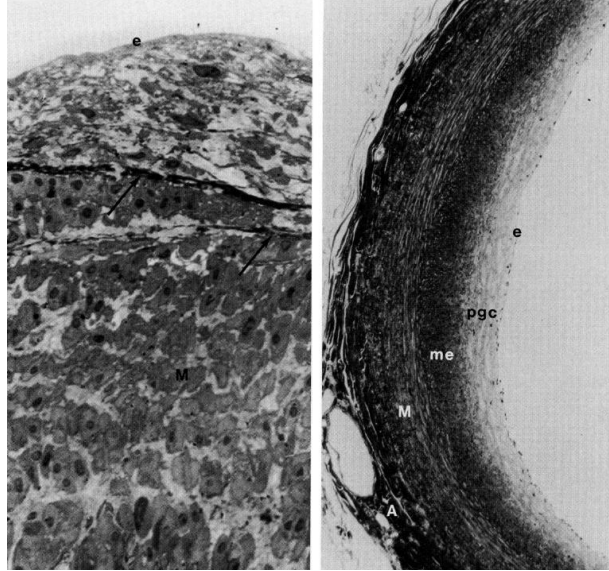
Ateroskleroz: Ateroskleroz, kronik bir inflamatuvar hastalıktır (1). Sistemik bir hastalık olmasına rağmen, bu hastalığın komplikasyonları dolaşım sisteminin bazı bölgelerinde ortaya çıkar. Hastalık öncelikli olarak, koroner, karotis, baziler ve vertebral arterler ile aort, iliyak ve femoral arterler gibi büyük ve orta çaplı arterleri etkiler. Kalp, beyin ve ekstremitlerde iskemiye ve daha kötüsü infarkta yol açabilir (2).

Arteryel intima, endotelial yüzeyden medianın lümen tarafındaki sınırı arasında kalan arter kısmı olarak tanımlanır. İnternal elastik lamina, genellikle medianın bir parçası kabul edilir ve intima ile media arasında bir sınır teşkil eder. Ancak, arterlerin kimi yerlerinde bu iç elastik lamina net olarak izlenmemektedir. Bu bölgeler bifurkasyon noktaları, dallar ve kıvrım yerleridir. Ayrıca arteryel intimanın kalınlığı tekdüze değildir. Normal kalınlık kriteri oldukça geniş bir sınıra sahiptir ve geleneksel olarak intima:media oranı denem ve normal insan arterinde 0.1 ile 1.0 arasında değişen değerlerdedir. İntimanın kimi bölgelerde kalınlaşması, akım ve duvar geriliminde oluşan değişikliklere yanıt olarak gerçekleşir.

Eksantrik intimal kalınlaşma, intimanın açılma ve dallanma yerlerinde ana ve dal arterler arasında yaklaşık lümen çevresinin yarısını sarar ve akım ayırım yerinin yukarı ve aşağısına doğru kısa mesafeler boyunca devam eder. Fizyolojik basınçlar altındaki arterlerde, yapı, hilal şeklinde intimal kalınlaşmadır (Şekil - 1). Eksantrik kalınlaşma, koroner, karotid, serebral ve renal arterlerde tanımlanmıştır.

İnsan koroner arterlerinde eksantrik kalınlaşma, hayatın ilk haftalarından itibaren izlenmiştir (2). Diffüz intimal kalınlaşma, adaptif intimal kalınlaşmanın, yaygın ve sıklıkla çepeçevre bir şeklidir. Koroner arterlerde kalınlığı eksantrik kalınlaşma kadar olmasa da uzunluğu daha fazladır. Adaptif kalınlaşmanın izlendiği bölgelerde endotel ve düz kas hücre döngüsü artmıştır ve LDL konsantrasyonları hemen yanındaki daha ince komşu intimadan farklı konsantrasyondadır (3). Bu artışlar, doku hasarına yol açmadıkları sürece anormal kabul edilmezler. Ateroskleroz gelişimi süreci, adaptif intimal kalınlaşma

bölgelerinden başlar. İnsanlarda, eksantrik intimal kalınlaşma ile ilerlemiş aterosklerozun topografik dağılımı koroner arterlerde, renal arterlerde, karotid sinus seviyesinde internal karotid arterlerde ve aortada birbirine benzerdir (4).



Şekil - 1: İntimal kalınlaşma.

Solda adaptif intimal kalınlaşmanın eksantrik tipi. Oklar internal elastik laminayı göstermektedir. Sağda eksantrik kalınlaşma gösteren koroner arter kesiti.

e : endotel, M: media, A: adventisya,  
pgc: proteoglikandan zengin tabaka, me: muskuloelastik tabaka.

Plazma kökenli aterojenik lipoproteinler arteryal intimada biriktiğinde aterosklerotik lezyonların temel olayı başlamış olur. Normal şartlarda, düşük konsantrasyonlarda varlığını sorunsuzca sürdüren lipoproteinlerin hangi eşik konsantrasyonunu aştığında ve patolojik hücre reaksiyonunun gerçekleştiği (ilk önce makrofaj sayısında artış ve makrofaj köpük hücre gelişimi) bilinmemektedir.

Öne sürülen hipotezlerden biri “hasara yanıt” hipotezidir. Buna göre özellikle endotelde gelişen hasar meda tabakasından intimaya düz kas göçü ile sonuçlanmakta ve bu da intimal kalınlaşma ile sonuçlanmaktadır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda kimi bazı lezyonlarda endotel hücre saptanamaması bu

hipotezi desteklemektedir (5). Güncellenen hipotez ise, endotel hücrelerinin hasarlanabileceği veya aktive olabileceği halde yerlerinde kaldığını savunmaktadır. Bu hücreler lökosit adhezyon molekülleri ve sitokinler salgılamaktadır. Söz konusu sitokinler de lökositler ve düz kas hücreleri için büyüme faktörü olarak işlev görmektedir (5,6). Bir başka hipoteze göre ise henüz erken safhada, çocuk ve gençlerde, arterler intimanın endotelial yüzünde ince bir fibrin tabakası ve trombosit kümeleri barındırır. Ancak bu birikimlerin ne sıklıkla lipid deposu olarak zemin hazırladığı ve aterosklerotik lezyon meydana getirdiği bilinmemektedir (7). Faggiotto ve Ross (8) bu küçük trombosit kümelerinin makrofaj köpük hücrelerinin ilk birikimlerine zemin hazırladığını bildirmiştir.

Bir diğer hipotez ise, makroskopik olarak jelatinöz görünümdeki bir intimal kalınlaşma tipinin ilk aterosklerotik lezyon olduğudur. Fikse edilmemiş bir aort spesimeninde bu yapı oval, kabarık, yarı saydam, parlak pembe gri ve yumuşak görünümlüdür. Bu tip bir kalınlaşma mikroskopik olarak birkaç hücre içerir. İçinde lipid çok azdır veya yoktur. Bununla birlikte bol miktarda interselüler matriks ve az miktarda kollajen veya elastin bulundurulur.

Bu hipotezlerden hangisi doğru olursa olsun, sonuç olarak mikroskopik ve makroskopik olarak tanınabilen plaklardan, klinikte koroner, periferik ve serebral hastalıklara ait belirtilerle ortaya çıkan şekillere dek değişen aterosklerotik lezyon tipleri tanımlanmıştır (9, 10).

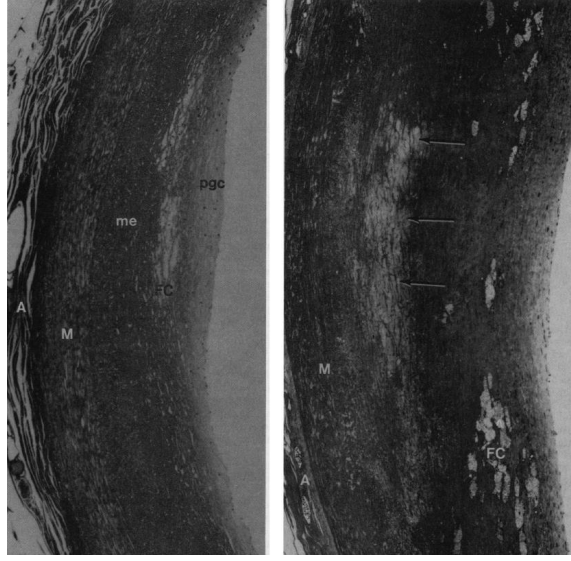
Tip I lezyonlar: Tip I lezyonlar, intimada yerleşen ve mikroskopik ve kimyasal olarak tanınabilir ilk lipid birikimleri ve bu birikimlerle ilişkili hücre reaksiyonlarını belirtir. Bu lezyonlar farklı yaşlarda ölen birçok insanda yapılan postmortem çalışmalarla tanımlanmıştır. Bu lezyon için “ilk lezyon” tabiri de kullanılmaktadır. Bunlar infantlarda ve çocuklarda en sık rastlanan lezyonlardır. Bunun yanı sıra bu lezyon tipi, çok az ateroskerozu olan erişkinlerde veya erişkinlerdeki lezyona dirençli bölgelerde de görülebilir. Aschoff ve Zinslering bu lezyonları, infantların aort kökü spesimenlerinde küçük sarı noktacıklar olarak tarif etmiştir. Ancak eğitimsiz bir gözle bunları tespit etmek güçtür. İnsan intimasında oluşan ilk değişiklikler minimaldir. Küçük lipid damlacıkları içeren makrofajlar oluşur (10). Koroner arterlerde bu hücreler, intimanın eksantrik tipte adaptif kalınlaşma gösterdiği yerde yerleşirler. Hayatın ilk 8 ayında infantların

%45'inde koroner arterlerde lipid damlacıkları barındıran köpük hücreleri bulunur ve lipid damlacıkları bulunmayan makrofajlar da iki kat fazladır (2, 3).

Tip II lezyonlar: Tip II lezyonlar, gros incelemede sarı senkli çizgilenmeler şeklinde belirlenebilir. Bu lezyonlar, sudan III veya sudan IV ile kırmızı olarak boyandıkları için bunlara “sudanofilik lezyonlar” adı verilir. Bu lezyonlar her zaman çıplak gözle görülemediği için mikroskopik tanımlama sıklıkla gereklidir. Bu lezyonlar, mikroskopik olarak birkaç izole hücre grubu olarak izlenmekten çok komşu tabakalar arasında katman oluşturan makrofaj köpük hücreleri olarak belirirler. Makrofajlara ek olarak intimal düz kas hücreleri de lipid damlacıkları barındırır. Makrofajlardan daha az olarak T lenfositler de lezyon yapısında bulunur. Mast hücreleri normal intima görünümüne göre daha fazla sayıda izlenir ancak makrofajlara göre hayli az sayıdadırlar. Tip II lezyondaki lipid kısmın çoğu hücre içidir. Az miktardaki hücreler arası lipid damlacıkları da rutin mikroskopide görülmez. Bu lezyonların asıl lipid tipi kolesterol esterler (%77), kolesterol ve fosfolipidlerdir. Temel kolesterol esterleri de kolesteril oleat ve kolesteril linoleat (sırayla %35 ve %26) şeklindedir (11).

Daha çok köpük hücresi barındıran daha fazla intimal kalınlaşma ile ilişkili olan ve yerleşim yeri ateroskleroza daha yatkın olan tip II lezyonlar tip III lezyona ilerleme eğilimi gösterirler. Bunlara tip IIa lezyon adı verilir. Tip II lezyonların daha büyük bir kısmı ise intimada daha ince yerleşirler ve daha az düz kas hücresi içerir. Bunlar, ilerleme eğilimi nispeten düşük tip IIb lezyonlardır (Şekil - 2).

Tip III lezyonlar: Tip II lezyonlar ve ateromalar (ateroma, tip IV olarak sınıflandırılır zira lipid çekirdek, intimal organizasyon bozukluğu ve arteriyal deformite ani lezyon progresyonuna ve iskemik olaylara yatkınlık teşkil eder) arasında bir köprü niteliğindeki tip III lezyonlar mikroskopik olarak, ekstraselüler lipid damlacıkları ve bu materyalin düz kas hücre tabakası ve intimal kalınlaşma arasında birikimi ile tanımlanır (Şekil - 2). Ekstraselüler lipid, ince bir membranla çevrili veya serbest haldedir. Tip II gibi bu lezyonda da düz kas hücreleri içinde lipid damlacıkları bulunur. Bu lezyonun yapısında tip II'ye göre daha fazla serbest kolesterol, yağ asiti, sfingomyelin, lisolesitin ve trigliserid bulunur (9).



Şekil - 2: İntima altı proteoglikandan zengin tabakada lipid damlacıkları içeren köpük hücre birikimini gösteren kesitler. Sol şekilde oklar adaptif intimal kalınlaşma bölgelerinde yerleşmiş birçok ekstraselüler lipid partikülünü göstermektedir. FC: Makrofaj köpük hücreleri, pgc: proteoglikandan zengin tabaka, me: muskuloelastik intima, M:media, A: adventisya

Tip IV lezyonlar: Bunlar, ekstraselüler lipidin intimanın büyük ama iyi sınırlı bir bölgesinde birikimi olan lipid çekirdek ile karakterizedir (Şekil - 3). Fibröz doku artışı yoktur ve lezyon yüzeyindeki defektler veya tromboza bağlı komplikasyonlar gelişmemiştir. Tip II'ün özelliği olan serbest lipid depozitlerinin bu lezyon tipinde gittikçe artmış görüntüsü, plazmadan geçiş sonucu oluşur (3). Bu lezyonlar da adaptif intimal kalınlaşmanın eksantrik tipi zemininde geliştikleri için ateromalar (en azından başlangıçta) eksantrik lezyonlardır. Lipid çekirdek arteryel duvarı kalınlaştırır ve kolayca görülebilir ancak ölçümlere göre kalınlaşma, lümeni daraltmaktan çok arterin dış sınırını genişletmektedir. Düz kas hücreleri ve intimanın derin tabakaları ekstraselüler lipidle kaplanır. Hücreler bir araya gelir ve uzarlar. Bazal membran kalınlaşması izlenir. Lipid çekirdek ve endotel yüzey arasında intima, lipid damlacıklar içermeyen makrofaj ve düz kas hücreleri içerir. Bu alanda lenfosit ve mast hücreleri de tanımlanır (12). Lipid çekirdeği, lümene yaklaşan kenarlarında kapillerler sınırlandırır. Makrofaj, makrofaj köpük hücreler ve lenfositler lezyon periferinde yerleşimlidir. Bu

hücreler, lipid çekirdek ve endotel yüzeyi arasındaki proteoglikandan zengin intima tabakasında da yoğun bir şekilde bulunur. Bu bölgenin giderek artan fibröz doku ile (çoğunlukla kollajen) kaplanması sonucunda tip V lezyona ilerler.



Şekil - 3: Proksimal LAD kesitinden hazırlanan spesimende ateroma (Tip IV lezyon).

Ortada lipiddan zengin çekirdek, eksantrik kalınlaşmanın muskuloelastik tabakasının altında yer alıyor.

A: adventisya, M: media, fc: makrofaj köpük hücreleri

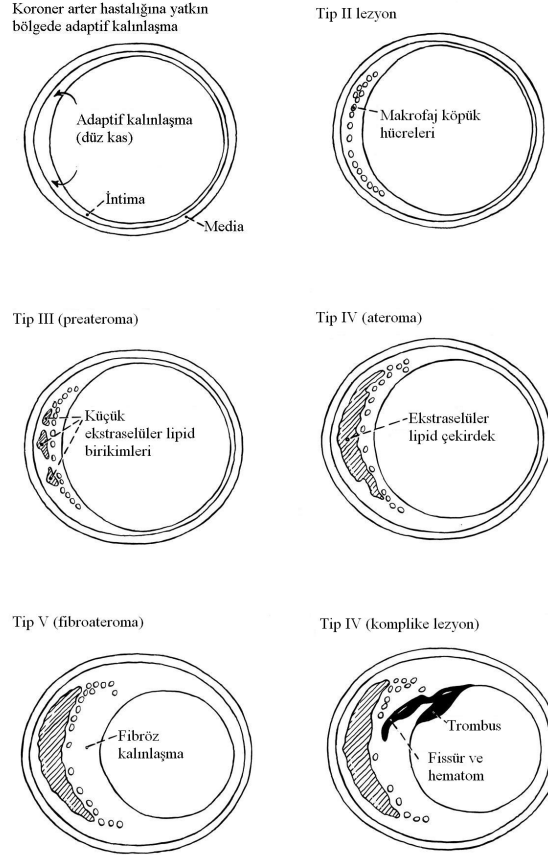
Geleneksel 5 mikron kalınlıklı kesitlerde tip IV ve V ayrımı yapılamaz ve bu nedenle bu iki lezyon tipi de fibröz plak olarak değerlendirilebilir. Lümeni çok fazla daraltmadığı halde bu lezyon tipi, klinik olarak oldukça önemlidir. Zira lipid çekirdek ve lezyon yüzeyi, proteoglikan ve makrofaj köpük hücreden zengin olduğu ve sadece izole düz kas hücreleri ve minimal kolajen barındırdığı için plak fissürü sonucu tip VI lezyon oluşturma riski taşırlar (10).

Tip V lezyonlar: Bu lezyon tipi, yeni fibröz doku oluşumu ile sonuçlanmış lezyonlardır. Eğer lipid çekirdek ağırlıkta ise fibroateroma veya tip Va lezyon, lipid çekirdek veya diğer kısımları kalsifiye ise tip Vb lezyon olarak sınıflandırılır. Lipid çekirdeğin bulunmadığı ve genel olarak lipid içeriğinin az olduğu lezyonlar tip Vc olarak adlandırılmaktadır. Bu lezyon tipinde lümen değişen derecelerde daralmış olabilir ve yine tip IV'te olduğu gibi, tip V lezyonlar da fissür, hematoma ve/veya trombus gelişimi ile komplike olabilir ve bu açıdan klinik anlam taşır. Tip Va lezyonlar, birbirinden fibröz bağ doku ile ayrılmış

birden çok lipid çekirdek içerebilir ve çok tabakalı fibroateroma olarak da adlandırılır (10). Mineralize olmuş (kalsifik) tip Vb lezyonda mineral hücreleri yerine ölü hücre artıkları ve tüm lipid çekirdeği oluşturan ekstraselüler mineralize lipid birikimi ile birlikte olabilir. Bunun dışındaki kalsifiye lezyon tip VII lezyon olarak sınıflandırılmaktadır (13). Tip Vc lezyonlar sıklıkla alt ekstremitelerin arterlerinde bulunur. Normal intimanın yerini kalınlaşmış fibröz bağ doku alır ve lipid minimaldir ya da tümüyle yoktur. Ayrıca tip VIII lezyon olarak da sınıflandırılan bu lezyon (10, 13), trombusun organizasyonu, komşu fibroateromanın fibröz komponentinin yayılımı veya lipid çekirdeğin regresyonu gibi mekanizmalarla gelişebilir.

Tip VI lezyonlar: Aterosklerozun yol açtığı mortalite ve morbiditenin büyük ölçüde tip IV ve V lezyonlara bağlıdır. Lezyon yüzeyindeki çatlama, hematoma ve hemorajinin sonucunda trombotik birikimler oluşur. Bu tür komplike tip IV ve V lezyonlar, tip VI lezyonlar olarak sınıflanmıştır. Yüzey çatlağının varlığı halinde tip VIa, hematoma veya hemoraji varlığında VIb ve tromboz varlığında tip VIc'den söz edilir. Tip VIabc tanımı bu üç durumun aynı lezyonda varlığını ifade eder. Bu lezyon tipleri çerçevesinde klinik açıdan değerlendirildiğinde, lezyonlar 5 evrede değerlendirilmektedir (Şekil 4 ve 5) (10).

Evre 1: Genellikle 30 yaş altında, yıllar içinde ilerleme gösteren tip I ila III arası semptomsuz lezyonları içerir. Evre 2: Bu evredeki plak da semptomsuzdur. Ancak büyümüştür ve tip IV ve fibröz tabakanın nispeten daha ince olduğu tip V lezyonları içerir. Evre 3: Akut komplike tip VI lezyonlar bu evreyi oluşturur. Hasarlı plak üzerindeki trombus lümeninde tam tıkanmaya yol açmayabilir. Hastalar, angina pectoris ile başvururlar. Evre 4: Bu lezyonlar da akut komplike tip VI lezyonlardır. Bu lezyonların evre 3'tekilerden farkı, trombusun daha büyük olması ve lümeni tam tıkanmasıdır. Evre 5: Evre 3 ve 4'teki lezyonların damar lümenini daraltıcı tıkayıcı fibrotik lezyona dönüşmesi ile lezyonlar bu evreye girerler. Bu evredeki lezyonlar angina pectoris kliniği barındırabilir ya da sessiz kalabilirler.



Şekil - 4: Lezyona yatkın damar çeperinde intimal kalınlaşma ile başlayarak klinik hastalık olarak bulgu veren lezyon tiplerinin damar kesiti çizimleri ile gösterimi.

Koroner Arter Hastalığı (KAH): KAH; bir veya birden fazla koroner arterde, aterosklerotik tıkaçıcı lezyon nedeni ile (damar çapının %50'ten fazlası), koroner kan akımının miyokardın artan oksijen ihtiyacını karşılayamaması ve bu lezyona bağlı olabilecek (iskemi, nekroz) komplikasyonların tümüdür. (10, 13).

KAH'ın görülme sıklığı ve buna bağlı ölüm oranları, yaşa, cinse, diğer risk faktörlerine, toplumlara, ülkelerin gelişmişlik düzeylerine ve coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Koroner arterleri daraltan temel etiyolojik neden olan aterosklerozun oluşumunda, hiperlipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus, genetik faktör, sigara içimi gibi risk faktörleri çok önemli rol oynamaktadır. Yaşın ilerlemesi KAH'ın temel nedeni olan ateroskleroz oluşumunu hızlandıran önemli risk faktörlerindedir. Kırk yaştan önce KAH daha az görülmektedir. 40 yaştan



sonra ateroskleroz oluşumu ve buna bağlı KAH görülme sıklığı, yaşın artışına paralel olarak artmaktadır. KAH'ın en sık görüldüğü yaş, erkeklerde 50-60, kadınlarda ise 60-70 arasındadır (14, 15).

KAH'ın görülme sıklığı bakımından cinsler arasında da farklılıklar vardır. KAH, erkekleri daha fazla etkiler. Cinsiyetin erkek olması bir risk faktörüdür. Kırk yaştan önce KAH'ın erkek/kadın oranı 8/1'dir 40-60 yaş arası bu oran 4/1'dir. Yetmiş yaştan sonra ise kadın ve erkeklerde görülme sıklığı eşittir (15, 16). KAH'nın görülme sıklığı ve buna bağlı ölüm oranları, coğrafi bölgelere, ırklara, ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre de farklılıklar göstermektedir. Bu açıdan ülkemizdeki KAH hakkındaki en detaylı epidemiyolojik bilgi, sekiz yıllık takip dönemini kapsayan TEKHARF (Türk erişkinlerinde kalp hastalığı ve risk faktörleri) çalışmasıdır. Bu çalışmanın verilerine dayanılarak yayınlanan Türkiye Kalp Raporu-2000'e göre ülkemizde yaklaşık 1,6 milyon kalp hastası olduğu ve yılda tahmini 130.000 kişinin KAH nedeniyle öldüğü bildirilmiştir (17). Bu raporda 2010 yılına gelindiğinde koroner ve serebrovasküler damar hastalığının morbidite ve mortalitesinin yaklaşık iki kat artacağı ve yalnızca koroner nedenli ölümlerin yılda 250.000'i aşacağı öngörülmüştür.

Koroner arter hastalığı başlığı altında toplanan klinik tabloların patolojileri, fizyolojileri, etiyolojileri, klinik bulguları, laboratuvar bulguları ve tedavi yöntemleri çoğunlukla ortaktır. Bu nedenle bunları tip ve derecelerine göre kesin çizgilerle birbirinden ayırmak mümkün değildir. Bu hastalıkların patolojilerindeki iskemi, nekroz, fibrozis ve sol ventrikül (LV) fonksiyon bozukluğu her zaman alışlagelen bu sırayla ortaya çıkmayabilir. Hastalık bu patolojik bulgulardan herhangi biri ile ortaya çıkabilir. KAH'ın klinik şekilleri birbirine dönüşebilir. Genel hatları ile tanımlamak gerekirse koroner arter hastalığının klinik tipleri şu şekilde sıralanabilir: Latent koroner kalp hastalığı (asemptomatik koroner kalp hastalığı), sessiz miyokard iskemisi, metabolik sendrom, kararlı (stabil) angina pectoris, variant (Prinzmetal) angina, kararsız (anstabil) angina pectoris, akut miyokard infarktüsü, koroner arter hastalığına bağlı aritmiler, koroner arter hastalığına bağlı kalp yetersizliği ve ani ölüm. Koroner arter hastalığı kliniği ve seyri, arterlerdeki lezyon veya lezyonların yeri, sayısı ve ciddiyeti ile değişkenlik gösterebilir.

İsmlendirme ve temel histoloji	Gelişim sırası	Temel büyüme mekanizması	İlk başlangıç	Klinik karşılık
<p><b>Tip I (ilk) lezyon</b> İzole makrofaj köpük hücreleri</p> <p><b>Tip II (yağlı çizgilenmeler) lezyon</b> Aslen intraselüler lipid birikimi</p> <p><b>Tip III (ara) lezyon</b> Tip II değişiklikleri ile birlikte ekstraselüler lipid havuzları</p> <p><b>Tip IV (ateroma) lezyon</b> Tip II değişiklikleri ile birlikte ekstraselüler lipid çukurdek</p> <p><b>Tip V (fibroateroma) lezyon</b> Lipid çukurdek, fibrotik tabaka veya birden çok lipid çukurdek alanları ve fibrotik tabakalar veya genellikle kalsifik veya genellikle fibrotik</p> <p><b>Tip VI (komplike) lezyon</b> Yüzey defekti, hematoma hemoraji, trombus</p>	<pre> graph TD     I((I)) --&gt; II((II))     II --&gt; III((III))     III --&gt; IV((IV))     IV --&gt; V((V))     IV --&gt; VI((VI))     V --&gt; VI   </pre>	<p>Büyüme, lipid birikimine bağlı gerçekleşir</p> <p>Akselere düz kas hücreleri ve kolajen artışı</p> <p>Tromboz, hematoma</p>	<p>ilk dekada başlar</p> <p>Üçüncü dekadadan itibaren</p> <p>Dördüncü dekadadan itibaren</p>	<p>klirik olarak sessiz</p> <p>Klinik olarak sessiz veya aşikar klinik tablo</p>

Şekil 5: Aterosklerotik lezyonun ilerleme diyagramı.

### YAVAŞ KORONER AKIM

Tanım: İlk kez 1972’de Tambe ve arkadaşları tarafından normal koroner anatomiye rağmen kontrast maddenin koroner arterler içinde yavaş ilerlediği farkedilmiş ve bu durum yavaş koroner akım (YKA) olarak adlandırılmıştır (18). Bu durumun koroner mikrosirkülayondaki anormalliklere bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Küçük damarları tutan, skleroderması olan bir hastada yavaş akımın görülmesi bu durumu desteklemiştir (19). Tebbe ve arkadaşları, transseptal sol atriyum kateterizasyonu esnasında anjina ve ST elevasyonu gelişen bir hastaya yaptıkları anjiyografide YKA tespit etmişler ve bu durumu refleks arterioler resistans artışına bağlamışlardır (20). Ancak Van Lierde ve arkadaşları, YKA olan bir hastada koroner arter ektazisi ve normal koroner akım rezervi saptamışlar ve her hastada mikrosirkülasyonda bozukluk olmadığı, tromboz gibi faktörlerin de bu duruma yol açabileceği fikrini ortaya atmışlardır (21). Mangieri ve arkadaşları, tespit ettikleri 20 YKA hastasından yaptıkları LV endomiyokardiyum biyopsisi sonucunda lümen boyutunda azalmaya neden olan damar duvarı kalınlaşması, mitokondriyal anormallikler ve glikojen içeriğinde azalma tespit etmişler; aynı hastalarda akım yavaşlamasının nitrogliserin ile düzelmediğini, dipridamol ile tüm etkilenen damarlarda akımın normalize olduğunu görmüşlerdir (22). Yine, mikrovasküler vazodilatör özelliği olan ve bir T-tipi kalsiyum kanal blokeri olarak bilinen mibefradil, YKA’lı hastalarda koroner akımı belirgin ölçüde düzeltmiştir (23). Bu çalışmalar ile mikrosirkülasyondaki bozukluk açık olarak ortaya çıkarılmıştır. Bu bulgulardan yola çıkarak, sonraları, YKA’nın yine, patogeneğinde mikrovasküler bir bozukluk olduğu düşünülen Kardiyak Sendrom X’in bir alt grubu olduğu fikri öne sürülmüştür (24).

Koroner arterlerin yapısı ve fonksiyonlarını detaylı olarak gösterebilen intravasküler ultrasonografi tekniği, fraksiyone akım rezervi ve intrakoroner basınç (Pressure-Wire) ölçümlerinin gelişmesi ile normal koroner arter anatomisi olarak yorumlanan vakaların bazılarının gerçekte lümen daralması ve düzensizliğine yol açmayan koroner arter hastaları olduğu gösterilmiştir (25, 26). Bu çerçevede, YKA’sı olan hastalarda yapılan araştırmalarda epikardiyal koroner arterlerde, boylu boyunca, lümeni daraltmayan yaygın kalsifikasyon, diffüz intimal kalınlaşma veya damar duvarında aterom plakları olduğu saptanmış ve

YKA'nın küçük ve büyük damarları tutan ve mikrovasküler dirençte artışa sebep olan aterosklerotik bir süreç olduğu kanaatine varılmıştır (27-29).

TIMI akım derecelendirmesi: Anjiyografik olarak koroner akımın değerlendirilmesinin önceleri, koroner arterlerin tamamen dolması için geçen sürenin kaç kalp atımı kadar olduğuna bakılarak yapıldığı, 1985'te TIMI çalışma grubunun oluşturduğu TIMI akım derecelendirilmesi (TIMI flow grading (TFG)) ile trombolitik tedavi verilen hastalarda sorumlu arterdeki akımı değerlendirmek için kullanılmaya başlandığı bildirilmiştir (30). Trombolitik ajanın etkinliği ve kötü sonuçlar açısından yüksek riskli olan hastaları seçmek için bu derecelendirme kullanılmıştır. Derecelendirme şu şekildedir:

TIMI 0: Perfüzyon yok; oklüzyon noktasının ötesinde antegrad akım yok

TIMI 1: Perfüzyon olmadan penetrasyon; kontrast madde obstrüksiyonun ötesine geçer, fakat sine çekimi esnasında distaldeki tüm koroner yatağa ulaşamaz.

TIMI 2: Parsiyel perfüzyon; kontrast madde obstrüksiyonu geçer, koroner yatak distaline ulaşır. Bununla birlikte, distal damara kontrast maddenin girişi, ilerlemesi ve/veya distal yataktan temizlenme hızı diğer koronerlere kıyasla daha yavaştır.

TIMI-3: Komplet perfüzyon; distal antegrad akım ve temizlenme hızı, proksimal akım ve diğer koronerler kadar çabuktur.

Ancak, görsel ve subjektif değerlendirme yapılması nedeniyle kişiler arası değişkenlik fazla olabilmektedir. Bu nedenle, koroner akımı standardize etmek için TIMI-4 çalışmasında TIMI kare sayısı (the TIMI frame count (TFC)) kavramı geliştirilmiştir (31). Sonrasında, Gibson ve arkadaşları, objektif ya da kantitatif olarak değerlendirilecek şekilde bunu düzenlemişlerdir (32). Bir koroner arterin kontrastla dolmaya başlamasından distalde belirlenmiş bir noktaya ulaşması için gereken zaman sine-kare sayısı (cine-frame) olarak hesaplanmıştır. İlk kare, arter orijinini tamamiyle doldurup her iki kenarına dokunması ve ilerlemeye başlaması olarak; son kare ise, her bir koroner için belirleyici bir distal damara ulaşması olarak belirlenmiştir. Söz konusu distal nokta, sol ön inen arter (LAD) için bıyık

olarak adlandırılan distal bifurkasyon, sirkumfleks arter (Cx) için en uzun dalın distal bifurkasyonu, sağ koroner arter (RCA) için posterolateral arterin (PL) ilk yan dalının çıktığı nokta olarak belirlenmiştir. Yapılan ölçümlerde LAD'nin RCA ve Cx'e göre ortalama 1.7 kat daha uzun olduğu görülmüş ve hesaplanan LAD kare sayısı 1.7'ye bölünerek düzeltilmiş LAD TIMI kare sayısı (corrected LAD (cLAD)) elde edilmiştir. 78 normal koroner arteri olan hastadan elde edilen verilere göre LAD  $36.2 \pm 2.6$ , Cx  $22.2 \pm 4.1$ , RCA  $20.4 \pm 3.0$  kare uzunluğunda saptanmıştır (32). Bu verilere göre, yapılan araştırmalarda bu değerlerin belirlenmiş standart sapmaları üzerinde kare sayısına sahip olan ve akımda yavaşlamaya neden olabilecek gözle görülebilen patolojiye sahip olmayanlar YKA hastaları olarak sınıflandırılmıştır.

Patofizyoloji: Kalbe O<sub>2</sub> sağlamakla görevli olan ve akımını ihtiyaç halinde 5-6 kat arttırabilen koroner dolaşımın gereğinde miyokarda ek oksijenli kan sağlama kapasitesine sahip koroner vasküler rezerv, yaklaşık 70-90 ml/100gr/dk, O<sub>2</sub> tüketimi ise 8-10 ml/100g/dk'dır. O<sub>2</sub> ihtiyacındaki artış koroner kan akımı artışıyla karşılanır. Hayvan deneylerinde, subendokardiyumun subepikardiyumdan %10-30 daha fazla O<sub>2</sub> tükettiği ve bu yüzden daha fazla kan aldığı gösterilmiştir (33). Ancak miyokard O<sub>2</sub> ihtiyacının arttığı durumlarda bu oran eşitlenir. İnsanda koroner akım, istirahatte subendeokard ve subepikardda yeterli miktarda ve 1.16'ya 1 oranındadır (16). O<sub>2</sub> ihtiyacı arttığında (taşikardi, hipertrofi, yaşlanma, diyastolik basınç artışı gibi) ise subendokardiyal miyokard tehlikeye düşer.

Akımın major belirleyicileri arteriyel basınç gradyenti (aortik-sol ventrikül diyastolik basınç farkı) ve diyastol süresidir. Koroner akım, miyojenik değişikliklerle sağlanan oteregülasyon ile oldukça geniş bir perfüzyon basıncı aralığında devam eder. Ateroskleroz, konjenital anomaliler, tromboz, ve vazokonstriksiyon gibi efektif perfüzyon basıncını azaltan bazı faktörler koroner akımı azaltabilir. Ventrikül sistolü sırasında, sol ventrikül (LV) intramiyokardiyal basıncı, LV kavite basıncını veya sistolik aort basıncını aşar ve miyokard içine penetre olan damarlar belirgin şekilde kompresyona uğrarlar, ayrıca sistol sırasında koroner damarların kıvrılma hareketi yapması ile oluşan shear stresin artışı ile de ileri yönde koroner akım engellenir. Bu nedenlerle sol ventrikül kan akımının çoğunluğunu diyastolde alır; oysa sağ ventrikül sistol ve diyastolde

hemen hemen eşit derecede kanlanır. Koroner kan akımı normalde miyokardın O<sub>2</sub> gereksiniminin artmasıyla doğrusal olarak artar ve bu artışın çoğu metabolik otoregülasyona sekonder olarak gelişen koroner vazodilatasyon ile gerçekleşir. Bu metabolik otoregülasyondan bazı metabolik vazodilatörler ve medyatörler sorumludur.

Koroner akımın düzenleyicileri: AMP'nin yıkım ürünü ve güçlü vazodilatör özelliği olan adenozin, diğer nükleotidler, CO<sub>2</sub>, endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF) ve pH konsantrasyonu, pO<sub>2</sub>'nin düşmesi, koronerlere direkt etkiden ziyade diğer medyatörlerinin salınımını etkileyerek koroner resistansı etkiler. Lokal olarak üretilen anjiyotensin II, inotropik ve koronotropik etkilerinin yanında koroner akımı da modüle eder. Endotel, nitrik oksit (NO) ve endotelin gibi maddeleri salarak koroner tonusun modülasyonunda önemli rol alır (31). Çoğu prostoglandinler koroner vazodilatasyon yapmalarına rağmen koroner dolaşımın normal kontrolünde bir rolleri olup olmadığı bilinmemektedir. Tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), serotonin ve vazopresin vazokonstriktör etki yaparlar öte yandan prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) vazodilatasyon yapar. Lokal ateroskleroz, bu vazokonstriktör etkileri arttırabilir. Koronerlerde, katekolaminlerden norepinefrin ve epinefrin, direkt etkiyle vazokonstriksiyon, inotropi ve kronotropiyi arttırarak; indirekt etkiyle vazodilatasyon yapar. Dopaminin ekileri doza bağlı olarak değişir, genelde hafif vazodilatasyon yapar. Anjiyotensin II, direkt vazokonstriktör etki gösterirken protaglandin E<sub>2</sub> ve F salınımını arttırarak bu ekisini bir miktar azaltır. Vazopresinin yüksek konsantrasyonları direkt koroner vazokonstriksiyon yaparken tiroid hormonları ve glukagon indirekt etkiyle vazodilatasyon yaparlar. Adenozin ve asetilkolin (Ach) belirgin koroner vazodilatasyon yaparlar. Lokal olarak endotel kaybı veya endotel fonksiyonu kaybı EDRF mekanizmasını bozar; bu durumda Ach paradoks etkiyle vazokonstriksiyon yapar. Polipeptidler de olasılıkla koroner akım regülasyonunda önemlidirler. Bradikinin, Substans P ve vazoaaktif intestinal peptid vazodilatör etkiyle akımı arttırırlar. Nöropeptid tirozin Y, sinir uçlarından norepinefrin ile birlikte salınır; bazı durumlarda koroner spazmda önemli rol oynar. Kalsitonin gen ilişkili peptid, endotel bağımlı vazodilatasyon yapar; ancak bu peptidin rolü tam olarak bilinmemektedir.

Koroner arter ve venlerde sempatik sinirler yaygın olarak sonlanırlar. Sempatik sinirlerin uyarılması direkt vazokonstriktör etki gösterir; ancak bu

etkileri pozitif inotropik ve kronotropik etkiyle oluşan miyokard metabolizma artışına sekonder vazodilatasyonla yok edilir. Deneysel olarak parasempatik liflerin uyarılması Ach aracılı vazodilatasyon oluşturmaya rağmen intakt organizmada negatif inotropik ve kronotropik etkiyle sekonder vazokonstriksiyona neden olur. Ancak vasküler parasempatik innervasyon çok az olduğu için bu etkisi de çok küçüktür.

Koroner kollateral dolaşımın gelişiminin mekanizması ve uyarıcıları kesin olarak bilinmemektedir. Hipoksi, vazodilatör metabolitlerin salınımına yol açar. Önceden var olan, düz kas içermeyen, mikroskopik kollateral damarlarda duvar stresi ve basınç artarak damar duvarında hasar meydana gelir. Bu başlangıç hasar, onarım süreçleri ve konstrikte ve dilate edici ajanlara cevap verebilen düz kas hücrelerine sahip geniş lümenli-kalın duvarlı damarların gelişmesiyle takip edilir. Fibroblast uyarıcı faktör, bu kollateral akımı arttırıcı etki gösterir. Önceden hipoksi ile oluşan kollateraller, sonradan akımda yeterli düzelme olsa bile devam edebilirler.

Koroner dolaşımın düzenlenmesinde, daha çok küçük arter ve arteriyoller düzeyinde olan, endotel aracılı metabolik otheregülasyon çok önemlidir ve bu regülasyonun en önemli araçları NO ve endotelindir. Koroner arter hastalarında endotel fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Bu düşünceden yola çıkarak Sezgin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, brakial arterde akım aracılı dilatasyonun YKA'lı hastalarda kontrol grubuna göre belirgin biçimde bozuk ve nitrogliserine olan dilatör yanıtın azalmış ve bu disfonksiyonun akımın yavaşlama derecesi ile direkt ilişkili olduğu bulunmuştur (34). Pekdemir ve Çamsarı, istirahatte ve gerek atrial pacing gerekse egzersiz ile oluşturulan stres sonrasında, periferik kan ve koroner sinüste endotelin-1 (ET-1) konsantrasyonlarını yüksek, NO konsantrasyonlarını düşük bulmuşlar ve endotel fonksiyonlarının bozulduğunu desteklemiştir (27,28,35). YKA'lı hastalarda, tüm bu patogenetik olayların gösterdiği gibi, iskemi ve buna bağlı anjina pectoris olabilir. Miyokardiyal laktat oluşumunu ve O<sub>2</sub> kullanımını ölçen metabolik testler, egzersiz EKG'si ve Talyum-201 ile yapılan MPS ile bu hastaların %30-80'inde iskemi varlığı gösterilmiştir (36,37).

Tıkaçıcı koroner arter hastalarında olduğu gibi bu hastalar da efor anginası stabil olmayan anjina pektoris (USAP) ve Non-Q MI, Q dalgalı MI (38,39) şeklinde hastaneye başvurabilirler. YKA, bazen de kateterizasyon işlemi esnasında refleks yollarla oluşabilir. Bu hastalar, genelde, verilen anti iskemik tedaviye iyi yanıt verirler ancak hastaların %84'ünde 2 yıl içinde göğüs ağrısı tekrarlar (36).

Bu hastaların genel demografik özellikleri hakkında yeterli bilgi yoktur. Daha önce yapılan çalışmalarda bu hastalarda hipertansiyon %58, sigara içimi %80, aile öyküsü %45, dislipidemi %45, DM %22 dolaylarında saptanmıştır. Yazıcı ve arkadaşları ise 46 kişilik çalışma grubunda, risk faktörleri açısından kontrole göre anlamlı fark bulamamışlardır (40). Bu hastaların demografik özellikleri hakkında daha kapsamlı bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

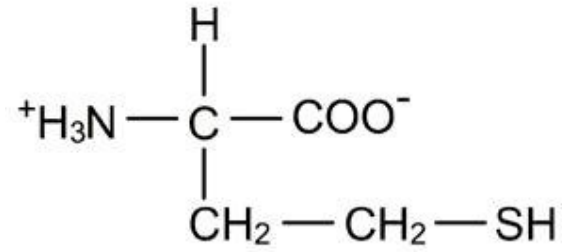
Sonuç olarak, koroner akım yavaşlamasının primer ve elektif perkütan translüminal koroner anjioplasti (PTCA) sırasında ve ciddi darlığa sahip KAH olanlarda kardiyak yapılardaki hasara refleks yanıt olarak mikrovasküler direnç artışı ile gelişebildiği, ayrıca trombolitik tedavi verilmiş hastalarda, koroner arter ektazilerinde ve diffüz ateroskleroza olan klasik YKA hastalarında görülebildiği göz önüne alındığında YKA'nın koroner dolaşımı etkileyen patolojik aterosklerotik bir sürecin sonucu olduğu düşünülmektedir (28).

#### HOMOSİSTEİN, VİTAMİN B12 VE FOLİK ASİT

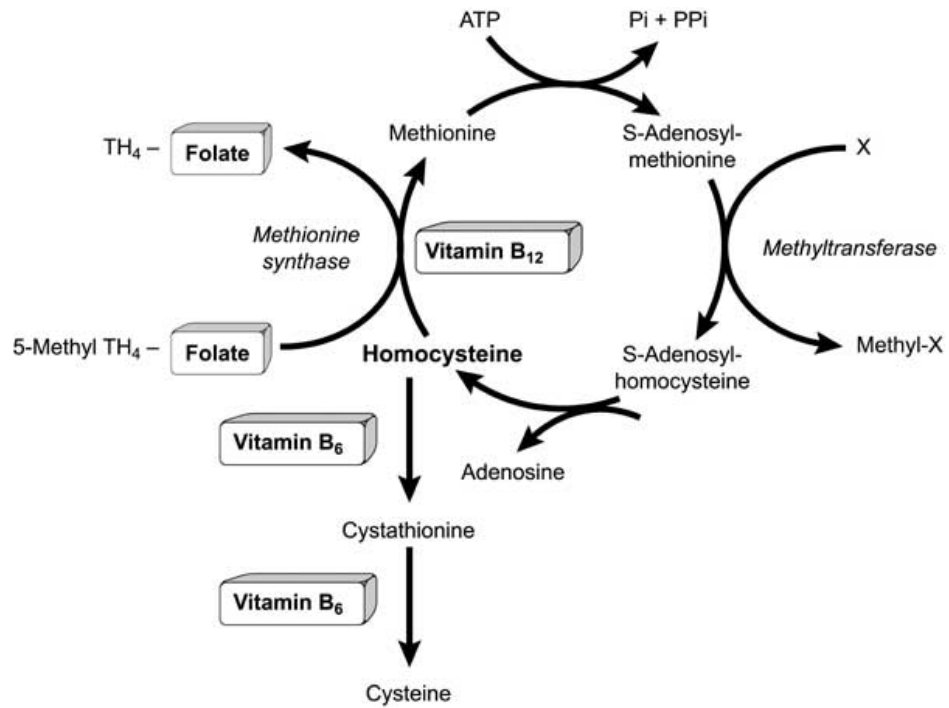
Homosistein metabolizmasına genel bir bakış: Homosistein, sülfür içeren bir amino asittir. Öncelikli olarak besinlerle alınan metioninden elde edilir (Şekil - 6). Besinlerle alınan metionin ilk olarak gen ekspresyonu, protein tranlasyonu ile kreatinin ve epinefrin oluşumu gibi önemli pek çok biyolojik süreçte metil grubu vericisi olarak görev alan S-adenozilmetionine (SAM) çevrilir. Bunun ardından SAM, S-adenozilhomosisteine (SAH) hidrolize edilerek sonunda homosisteine dönüşür.

Homosisteinin eliminasyonu için iki metabolik yol vardır: Remetilasyon yolu ve transsülfürasyon yolu (Şekil - 7).





Şekil – 6: Homosisteinin kimyasal yapısı.

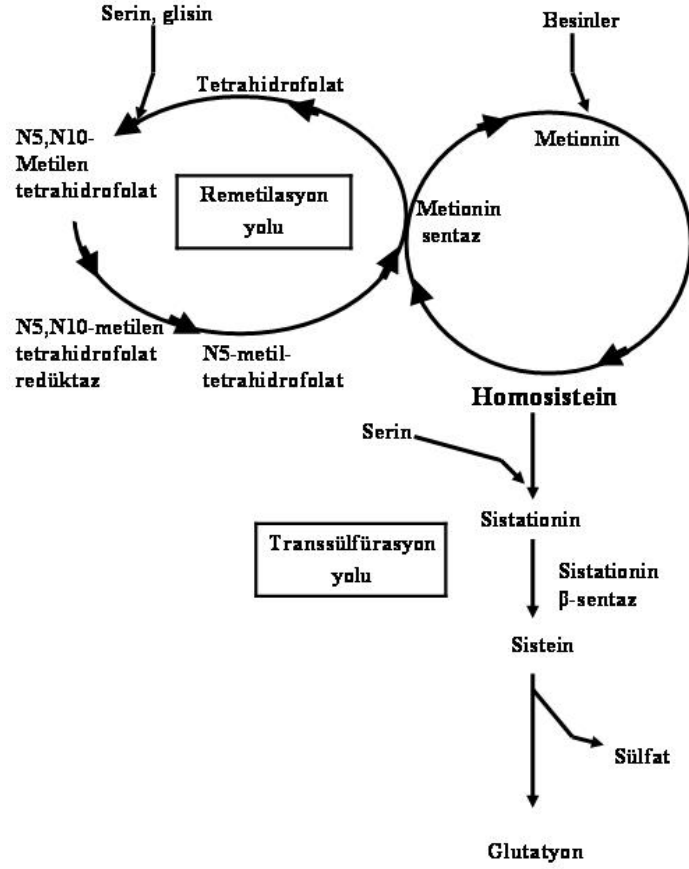


Şekil – 7: Homosistein metabolizması.

Remetilasyon yolunda, vitamin B12'ye bağımlı metionin sentaz, metiltetrahidrofolat tarafından sağlanan metil grubu ile homosisteini yeniden metionine çevirir (Şekil 8). Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), bu küçük döngünün devamı için anahtar enzimdir. Vücudumuzda bulunan bir başka remetilasyon enzimi, betain-homosistein metil transferaz, betaini metil vericisi olarak kullanır. Betain homosistein metil transferaz remetilasyonunun önemi henüz bilinmemektedir. Klinikte betainin, yalnızca folik asit ve vitamin B12'ye yanıt vermeyen hastalarda kullanımı önerilmektedir (41).

Transsülfürasyon yolu ise homosisteinin sonuçta sisteine katalize edildiği bir başka önemli homosistein metabolizma yoludur. Vitamin B6'ya bağımlı sistationin beta sentaz, transsülfürasyon yolunda anahtar rol üstlenmiştir. Metioninden yoksun şartlarda homosistein, temel olarak remetilasyon yolu ile metabolize olur. Ancak yüksek miktarda metionin varlığında, transsülfürasyon yolu homosisteinin metabolize edilmesinde önem kazanır. Dolayısı ile transsülfürasyon yolunun aktivitesinin azalması, yalnızca metionin yükleme testi ile ortaya konabilen bir hiperhomosisteinemi sebebidir ve vitamin B6, postprandial hiperhomosisteineminin tedavisinde kullanılabilir (42).

Homosisteinin normal referans aralığı ve hiperhomosisteinemi tanımı: Homosistein sülfür içeren bir aminoasit olduğu için homosistein dolaşıma girdiğinde daha stabil bir forma okside olur. Dolaşımdaki homosisteinin yaklaşık %70 ila 80 kadarı proteine bağlı şekildedir. Homosisteinin %20 ila 30'u, kendiliğinden veya sistein ve diğer bir tiol formu ile birlikte, homosistin, homosistein-sistein karışımı disülfidler ve homosistein-RSH karışımı disülfidleri oluşturur. Dolaşımda homosisteinin yalnızca %1'i serbest redükte halde bulunur. Farklı homosistein tiplerinin patolojik etkiler açısından eşit olup olmadıkları bilinmemektedir ve tüm homosistein formlarının ifade edilmesi için "tHcy" terimi kullanılmaktadır (Tablo-1) (43).



Şekil - 8: Homosistein metabolizmasında remetilasyon ve transsülfürasyon yolları.

Total homosistein değeri kromatografi ve immunoassay yöntemleri olmak üzere başlıca iki yöntemle belirlenir. Bununla birlikte literatürde pek çok yöntem bildirilmiştir. Bunun sonucu olarak değişik referans değerleri belirlenmiştir. Uygulamada, tHcy üst sınırı 12  $\mu\text{mol/L}$  ve bu sınırın üzeri hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmiştir (44). Ne var ki, bu sınır, tHcy'nin normal popülasyondaki sınırını vermektedir. Homosistein seviyesinin ne kadar düşürülmesi gerektiğini ve düşüş miktarına karşılık gelen risk azalması konusunda bir fikir birliği

bulunmamakla birlikte kardiyovasküler hastalık riski yüksek hastalarda 10  $\mu\text{mol/L}$  üzeri değerlerde diyetssel müdahale önerilmektedir (42).

Tablo – 1: Dolaşımdaki homosisteinin alt tip yüzde dağılımı.

		İsim	tHcy içindeki yüzdesi
tHcy	fHcy	Hcy H	< %2
		Hcy-Hcy, Hcy-Cys ve Hcy-SR	% 20 – 30
		bHcy	% 70 – 80

Homosistein düzeyini belirleyen faktörler: Plazma homosistein seviyesi; fiziksel, genetik, diyetssel faktörler, ilaçlar ve çeşitli hastalıklar olmak üzere beş grup altında toplanabilecek faktörler tarafından etkilenir (Tablo–2).

Genetik faktörler: Systationin-b-sentaz (cystathione beta synthase (CBS)) defekti, hiperhomosisteinemi ile ilişkilendirilmiş ilk genetik defektir (38). Bugüne dek CBS geninde altmışın üzerinde mutasyon tespit edilmiştir. 21. kromozom üzerindeki CBS geni 23 eksona ayrılmıştır. En sık rastlanan mutasyonlar, ekson 8 üzerindeki I278T ve G307S polimorfizmleridir ve piridoksin tedavisine yanıtızsızlık gösteren fenotiplerle ilişkilidirler (45). Ekson 8 bölgesinde 68bp insersiyonu ise termolabil MTHFR TT genotipinin homosistein artırıcı etkisini ortadan kaldırmaktadır ve hiperhomosisteinemi durumunda önem kazanabilir (46).

Plazma homosistein artışı ve homosisteinüri ile sonuçlanan ikinci genetik faktör, metionin sentaz (MS) eksikliğidir. Bu defekt aslında iki grup defektin birleşiminden oluşur. Bunlar, cblE ve cblG gruplarıdır. cblE grubu, MS redüksiyonu için gerekli sistemi barındırmayan, cblG grubu ise MS apoenziminden yoksun olan hastaları barındırır. Kromozom 1'de yer alan A2756G mutasyonu, MS geninde sık rastlanan bir polimorfizmdir. Bu polimorfizm, dolaşımdaki homosisteinin basit fakat önemli bir belirleyicisidir (47).

Tablo – 2: Dolaşımdaki homosistein düzeyinin çeşitli belirleyicileri.

<b>Fiziksel ve yaşam tarzı ile ilgili faktörler</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erkek cinsiyet</li> <li>- Yaşlanma</li> <li>- Menapoz durumu</li> <li>- Sigara içimi</li> </ul>	<b>Hastalıklar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Böbrek yetersizliği</li> <li>- Hipotiroidizm</li> <li>- Malingansiler</li> <li>- Transplantasyon</li> <li>- DM</li> </ul>
<b>Genetik faktörler</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CBS defekti</li> <li>- MS defekti</li> <li>- MTHFR defekti</li> </ul>	<b>İlaçlar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Folat antagonistleri</li> <li>- Kobalamin antagonistleri</li> <li>- Piridoksin antagonistleri</li> <li>- Diğer</li> </ul>
<b>Diyetle ilişkili faktörler</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- B12 eksikliği</li> <li>- Folat eksikliği</li> <li>- B6 eksikliği</li> </ul>	

CBS            Systationin-b-sentaz  
MS             Metionin sentaz  
MTHFR        Metilen tetrahidrofolat redüktaz

MTHFR genindeki C677T mutasyonu, hiperhomosisteinemi ile ilişkisi en sık bildirilmiş genetik defektir. Bu mutasyon, alanin yerine valin geçmesi sonucu termolabilitesi artmış ve aktivitesi azalmış mutant bir enzim oluşumu ile sonuçlanır. TT homozigot bireyler, beyaz ve sarı ırkta %5 ile 15 arası iken siyah ırkta yalnızca yaklaşık %1 dolayındadır. TT MTHFR genotipinin artmış plazma homosistein seviyeleri ile ilişkili olduğu ortaya konmuş olsa da C667T mutasyonu ile KAH arasında aşık bir ilişki kurmak için henüz yeterli kanıt yoktur. Bildirilen bir başka mutasyon da MTHFR geni, ekson 7’de yer alan A1298C polimorfizmidir (48).

Diyetle ilişkili faktörler, folik asit ve B12 vitamininin rolü: Diyetle vitamin alımı (folat, vitamin B12 ve B6) ile plazma tHcy seviyeleri arasındaki ters ilişki beslenme ile ilgili pek çok çalışmada ortaya konmuştur. Benzer bir ilişki, plazma/serum vitamin seviyeleri ile homosistein arasında da mevcuttur (49). Buna göre folat, vitamin B12 ve B6 desteğinin hiperhomosistinemiye yönelik etkili ve ucuz bir yöntem olması akla yatkındır ve pratikte başvuru ilk ve en gerekli yöntemdir. Diyetle günde 400 µg folik asit, 1.7 mg vitamin B6 ve 2.4 mg vitamin B12 alınması (50) ve total Hcy düzeyi 10 µmol/L üzerindeki kişilerde diyet modifikasyonu önerilmektedir (42). Baklagiller, yeşil yapraklı sebze ve meyveler

folat için başlıca besin kaynağı iken vitamin B12 ve B6 kümes hayvanları, balık ve bakliyatta bolca bulunmaktadır. Beslenme değişikliklerine yanıt vermeyen kişilerde ilave vitamin desteği gerekebilir. Yapılan bir meta analizde plazma total Hcy konsantrasyonu 12  $\mu\text{mol/L}$  ve folat konsantrasyonu 12  $\text{nmol/L}$  olan kişilerde 0.5-5 mg/gün folik asit desteğinin plazma tHcy seviyesini %25 azalttığı saptanmıştır (51). Daha yüksek tHcy ve daha düşük folat seviyelerine sahip kişilerde bu etki daha belirgindir. Vitamin B12 ilavesi, tabloya ek olarak %7 katkıda bulunurken vitamin B6 için benzer bir faydadan söz edilememektedir (51). Transsülfürasyon yolu yüksek metionin varlığında önem kazandığı içi vitamin B6 desteğinin metionin yükleme testi anormal olan kişilerde kullanılması önerilmektedir.

Hastalık ve ilaçlar: Plazma homosistein seviyesi, glomeruler filtrasyon hızı (GFR) ile ters ilişkilidir (52). Son dönem böbrek yetmezliğinde artmış plazma homosistein seviyeleri ateroskleroz için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (53). Bu kişilerde artmış plazma homosistein seviyelerinin üriner atımda azalma olduğunu varsaymak güçtür zira homosisteinin çok az bir kısmı idrarla atılmaktadır (54). Azalmış renal tübüler sekresyon, metabolizmada önemli bir mekanizma değildir çünkü insanda anlamlı renal atılım saptanmamıştır (55). Alternatif mekanizmalar arasında, hepatik alımın azalması ve remetilasyon yolu anormallikleri gibi homosisteinin sistemik klirensinin azaldığı durumlar sayılabilir (56).

Hiperhomosisteinemi, hipotiroidizmde de sık olarak gözlenir. Bu hasta grubunda, hiperkolesterolemi gibi tHcy artışı da aterosklerotik koroner hastalık için önemli bir risk faktörüdür (57).

Homosistein metabolizmasını etkileyen bazı ilaçlar arasında metotreksat, antikonvulsanlar ve kolestipol gibi folat antagonistleri, metformin gibi vitamin B12 antagonistleri ve niyasin ve teofilin gibi vitamin B6 antagonistleri yer alır. Hiperhomosisteinemi, renal ve kardiyak transplant alıcılarında oldukça sık görülür (58). Bu olgularda Siklosporin A'nın homosistein seviyesini arttırdığı bildirilmiştir (59).

Homosistein ve endotel fonksiyonu: Geçen yıllarda, endotelin vasküler homeostatik fonksiyondaki rolü gayet açık bir şekilde ortaya konmuştur. Fizyolojik şartlarda endotel, 1) vasküler tonusu, 2) trombosit adhezyon ve agregasyonunu, 3) koagülasyon ve fibrinolizi, 4) lökosit adhezyonunu ve 5) vasküler gelişimi düzenler (60). Hayvan modellerinde endotele yönelik yapılan fizikel hasar aterosklerozla sonuçlanmakta ve endotel disfonksiyonu aterogenezde anahtar role sahip kabul edilmektedir (61). Endotel disfonksiyonu yalnızca koroner arter hastalığına sahip kişilerde değil, aynı zamanda hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve sigara içimi gibi risk faktörü olan asemptomatik kişilerde de gözlenmektedir (62-64). Endotel fonksiyonun değerlendirilmesinde anjiyografik olarak, asetilkoline damar çapı değişikliği cevabı miktarının saptanması kullanılabilir. Ne var ki invaziv olan bu yöntem yerine, 1992'de Celermajer tarafından önerilen yüksek rezolüsyonlu ultrason ile brakial arterin hiperemiye vazomotor yanıtının değerlendirilmesi yöntemi tercih edilmektedir (63).

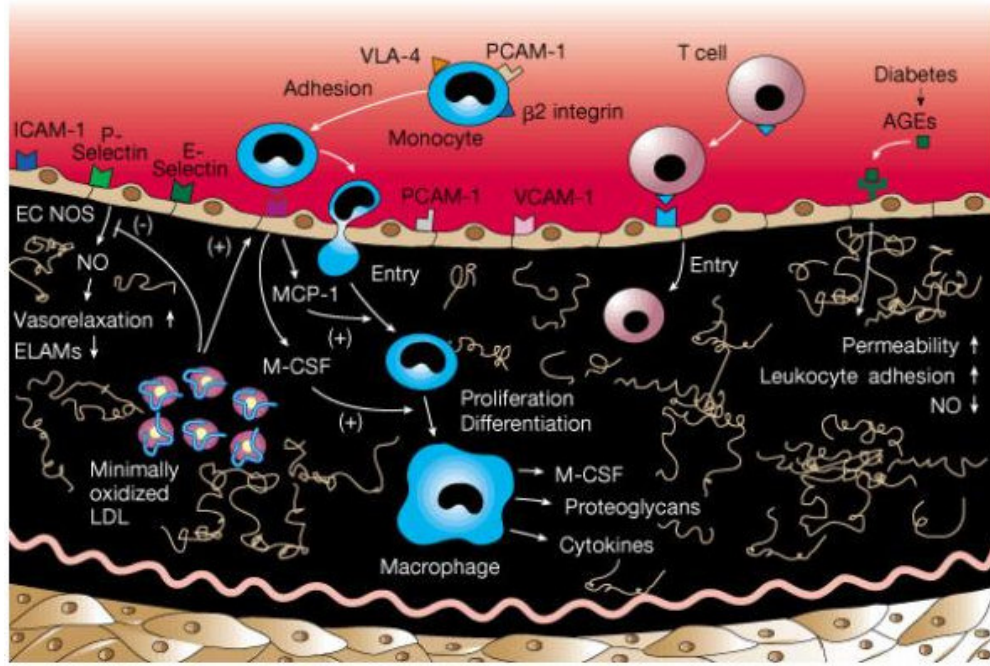
Son zamanlarda yürütülen çalışmalar homosistein ile endotel disfonksiyonu arasında önemli ilişki varlığını ortaya koymuştur. In vitro, homosistein, endotel hücrelerinde ayrılmaya ve astilkolin, histamin ve diğer endotele bağımlı vazodilatörlere vasküler yanıtta azalmaya yol açmıştır (65, 66). In vivo, 3 aylık homosistein infüzyonu kısmi endotelial desquamasyona neden olmuştur (67). Maymunlarda diyetle oluşturulan hiperhomosisteinemi ile asetilkoline vazomotor aktivite yanıtında azalma gözlenmiştir (68). Benzer şekilde insanlarda ağızdan metiyonin yüklemesiyle oluşturulan hiperhomosisteinemiye yanıt olarak akıma bağlı vazodilatasyonda azalma saptanmıştır (69-71).

Homosistein ve inflamasyon: Ateroskleroz, minimal okside LDL'nin subendotelial matrikste toplanması ile tetiklenen, makrofaj ve lenfositlerin intimaya göçü ile birlikte sistemik inflamasyonun izlendiği bir hastalıktır. Hücre adhezyon molekülleri (CAM), mononükleer lökositlerin (T hücre ve monositler) adhezyon ve transmigrasyonunda önemli rol oynarlar (Şekil - 9). Bu adhezyon molekülleri dört grupta toplanırlar: selektin, selektin ligandları, integrinler ve immünoglobulin aileleri (Tablo - 3) (72). Adhezyon molekülleri, lökositler arası, lökosit endotel arası, lökosit damar düz kas hücreleri arası, lökosit ekstrasellüler matriks arası ve lökosit interstisyel hücreler arası etkileşimde önemlidir. Bu adhezyon moleküllerinin ateroskleroz gelişimindeki özgün etkileri henüz tümüyle

açıklık kazanmamıştır. In vitro çalışmalar ve hayvan deneyleri, P-selektin, p-selektin glikoprotein ligand-1, integrinler alfa ve beta, intersellüler adhezyon molekülü 1 ve vasküler hücre adhezyon molekülü 1'in diğerlerine göre daha önemli olduğunu ortaya koymuştur. Ancak herhangi bir adhezyon molekülünün etkisinin blokajı ateroskleroz gelişimini durdurmamakta, sadece lezyon boyutunu sınırlandırmaktadır (72). Bunun anlamı, aterogenez için adhezyon moleküllerinin her birinin önemli ancak mutlak gerekli olmadığıdır. Bu adhezyon moleküllerinin homosisteinle ilişkili aterogenezde rol oynadığı düşünülmektedir.

Homosistein, tromboz ve fibrinoliz: Hiperhomosisteinemi, klinikte sıklıkla venöz ve arteryel trombozla birlikte dir. Hiperhomosisteinemide saptanan pretrombotik mekanizmalar, trombosit aktivasyonu ve adhezyonunu, prokoagülan maddelerin indüksiyonunu, doğal antikoagülanların ve fibrinolizin inhibisyonunu içerir. Ratlarda metionin yüklemesinden sonra gelişen akut hiperhomosisteinemide, trombin tarafından indüklenen trombosit agregasyonu ve tromboksan biyosentezi aktive olur (73). Homozigot homosisteinürlü kişilerde de benzer bir anormallik bildirilmiştir (74). Ayrıca, homosistein, endotelde doku faktörü ve faktör V aktivitesini in vitro artırmıştır (75, 76). Yapılan bir kohort çalışmasında, hiperhomosisteineminin, aynı zamanda faktör V Leiden mutasyonu olan kişilerde tromboembolik ekisinin daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bu durum, tromboza yönelik önemli etkileşim olduğunu göstermektedir (77).





Şekil - 9: Endotel ve mediyatörler.

Minimal okside LDL, üzerindeki endotel hücreleri uyarak adhezyon moleküllerini, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) gibi kemotaktik proteinleri, makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF) gibi büyüme faktörlerini sentezletir ve monositlerin damar duvarına tutunarak içeri alınmalarını sağlar. Okside LDL'nin diğer etkileri arasında vasodilatasyonun ve endotel lökosit adhezyon moleküllerinin (ELAM) sentezlerinde aracı olan NO sentezinin inhibisyonu da vardır. Lökositlerin alınmasında endotel hücrelerde rol oynayan diğer moleküller interselüler adhezyon molekülü 1 (ICAM-1), P-selektin, E-selektin, trombosit endotelial hücre adhezyon molekülü 1 (PECAM-1) ve vasküler hücre adhezyon molekülü 1 (VCAM-1)'dir. Monositler üzerindeki önemli adhezyon molekülleri beta integrin, very late antijenler 4 (VLA-4) ve Trombosit endotelial hücre adhezyon molekülü 1 (PECAM-1)'dir.

Homosistein, iki antikoagulan yolunu inhibe etmektedir. Bunlar; endotelial trombomodulin protein C yolu ve heparin benzeri glikozaminoglikan-antitrombin III yoludur (78, 79).

Endotel yüzeyinde yerleşmiş bir glikoprotein olan trombomodulin, antikoagulan protein C aktivasyonunu artırarak trombin aktivasyonunu azaltır. Homosisteinin, sülfhidriyle bağlı bir yol ile hücre yüzeyinde trombomodulin ve

protein C üretimini azalttığı gösterilmiştir. Vücut için önemli bir diğer doğal antikoagülan yol, heparin benzeri glikozaminoglikan-antitrombin III yoludur (80). Heparin sülfatın az bir yüzdesi, endotel yüzeyinde antitrombin III'ün bağlanması için yüksek afiniteli bir oligosakkarid görevi üstlenirler. Yapılan çalışmalarda, homosistein ile inkübe edilmiş endotel hücrelerde antitrombin III bağlama aktivitesinin büyük ölçüde kaybolduğu ve bunun, antikoagülan heparin benzeri bileşenlerin endotel membranında homosistein tarafından inhibisyonu ile gerçekleştiği belirlenmiştir. Bununla beraber, homosistein, kültürdeki insan damar endotel hücrelerinde plazminojen aktivatör inhibitörü-1 gen ekspresyonunu ve protein sekresyonunu artırdığı bildirilmiştir (81). Sonuç olarak, homosistein, endotel hücre yüzeyi fibrinolitik bütünlüğünün bozulmasına yol açmıştır. Bu etki, plazminojen ve doku plazminojen aktivatörünü benzersiz bir şekilde aynı anda bağlayan bir periferik membran proteini olan annexin II'nin homosistein tarafından inhibisyonuna bağlanmaktadır. Annexin II, normal işlevi sırasında plazmin üretiminin etkinliğini artırırken, homosistein varlığında t-PA bağlanan bölge bloke olur ve plazmin düzeyi hızlı bir şekilde düşer (82, 83).

Homosisteinin trombotik etkileri ile ilişkili veriler hiperhomosisteineideki trombotik komplikasyonlara ışık tutsa da yine de temkinle karşılanmalıdır zira tüm bu çalışmalar fizyolojik sınırların üzerinde, yüksek homosistein konantrasyonlarında yürütülmüştür.

Homosistein ve koroner arter hastalığı: Homosisteinin endotel fonksiyonu, inflamasyon ve tromboembolizm üzerine etkileri vardır. Bu konuda birçok çalışma yürütülmüş ve halen yürütülmektedir. Fakat elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Yapılan geniş çaplı bir prospektif kohort çalışması olan Physicians' Health Study'de en yüksek %5 ile en düşük %90 homosistein seviyeleri karşılaştırıldığında rölafif risk 3.4 saptanmıştır (CI %95, 1.3-8.8) (84). Akut myokard infarktüsünün erken fazında dolaşımdaki tHcy'nin, uzun dönemde sağkalımın bağımsız bir göstergesi olduğu bildirilmiştir. Bir başka kontrollü çalışmada homosistindeki her 4 µmol/L artışa karşılık rölafif risk 1.32 bulunmuştur. Yine bu çalışmada tHcy'nin KAH üzerine etkisinin basamaklı değil dereceli artan şekilde olduğu bildirilmiştir (85, 86). Nygard ve ark. plazma homosistein seviyeleri ile genel mortalite arasında güçlü, doğrusal bir ilişki

olduğunu bildirmiştir (87). British Regional Heart Study bu bulguyu teyit etmiş ve tHcy'deki %47'lik bir artışın MI riskini %15 artırdığını saptamıştır (88, 89).

Tablo-3: Endotel ile ilişkili adhezyon molekülleri ve temel fonksiyonları.

Adhezyon molekülleri	Aile numarası (Yerleşim)	Fonksiyon
<b>Selektin</b>	P-Selektin (endotel ve trombositlerden) E-Selektin (endotelden) L-Selektin (lökositlerden)	Lökosit yuvarlanması
<b>Selektin ligandları</b>	PSGL-1	
<b>İntegrinler</b>	$\beta$ 1 alt ailesi: VLA-4 (ICAM-1 reseptörü, lökositlerde üretilir) $\beta$ 2 alt ailesi: LFA-1 (ICAM-1,2 ve 3 reseptörü); Mac-1 (ICAM-1 ve 2 reseptörü) $\beta$ 3 alt ailesi: GpIIb/IIIa ve $\alpha$ v $\beta$ 3 (vitronektin reseptörü)	Lökosit adhezyonu ve transmigrasyonunu artırır.
<b>İmmunoglobulin üst ailesi</b>	ICAM-1,2 ve3 (endotelden) VCAM-1 (endotelden) PECAM-1 (endotelden)	Diğer hücrelerdeki PECAM-1 veya $\alpha$ v $\beta$ 3 integrinlerle bağlanma

PSGL-1 P-Selektin glikoprotein-1  
VLA Very late antigens  
ICAM Intercellular adhesion molecule  
VCAM Vascular cell adhesion molecule  
PECAM Platelet endothelial cell adhesion molecule

European Concerted Action Project'in sonuçlarına göre plazma tHcy'nin KAH için göreceli riski 2.2 saptanmıştır (90).

2002 yılında yayınlanan bir meta analizde 38 yayın derlenmiş ve tHcy'deki her 5  $\mu$ mol/L artışa karşılık OR 1.6 bulunmuştur (91, 92).

Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada koroner anjiyoplasti sonrası homosistein azaltıcı tedavi sonucunda restenoz oranının ve hedef lezyon revaskülarizasyon ihtiyacının azaldığı bildirilmiştir (93). Tüm bu klinik kanıtlar aterosklerozun etiolojisinde homosisteinin rolünü desteklerken, Atherosclerosis Risk In Community (ARIC), Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study, Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) ve Caerphilly Cohort Study gibi

çalışmalar homosistein ve ateroskleroz arasında belirgin bir ilişki saptamamıştır (94, 95).

#### HELICOBACTER PYLORI

*Helicobacter pylori* (HP), spiral şekilli gram negatif bir bakteridir (Şekil - 10). Bakteri insan midesini kronik olarak infekte ederek gastrit ve peptik ülserde ilerleyebilen bir tabloya yol açar.

İnflamatuar ajanlar ve ateroskleroz: Koroner arterlerdeki ve ultrasonla tespit edilebilen karotis plaklarının yalnızca yarısı yaş, cinsiyet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara içimi ve diyabet gibi geleneksel ateroskleroz risk faktörleri ile açıklanabilmektedir (96–98). Geri kalan büyük bölümün altında genetik temelin yattığı düşünülmektedir ve İsveç'te ikizlerle yürütülen bir çalışma, özellikle 46 yaş altında geçirilen kalp krizlerinin neredeyse tümüyle kalıtıldığını göstermiştir (99). Bu veriler, ateroskleroza yol açan ilave çevresel faktörler olabileceğine işaret etmektedir ve yakın zamanda yapılan çalışmalar, infeksiyonun ateroskleroz gelişiminde önemli olabileceği fikrini ortaya koymuştur.

Bir inflamasyon belirteci olan C-reaktif proteinin kardiyovasküler olayları öngörmeye düşük yoğunluklu lipoproteinden daha kuvvetli bir gösterge olduğu (100) ve neredeyse yüz yıla yakın süredir infeksiyonların ateroskleroz gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (101). Fong tarafından yapılan bir derlemede *Chlamydia pneumoniae*, cytomegalovirus, HP ve periodontal infeksiyonların aterosklerozdaki rolü vurgulanmıştır (102).

*Helicobacter pylori* ve koroner arter hastalığı ilişkisi: HP seropozitifliğinin kardiyovasküler ve serebrovasküler bir risk faktörü olduğu öne sürülmekle birlikte (103, 104) epidemiyolojik açıdan HP'nin koroner arter hastalığı patogenezindeki rolü tartışmalıdır. Yapılan çalışmaların meta analizleri kesin bir sonuç ortaya koyamamaktadır (105). Patojenlerin virulansları oluşacak hasarın ve olası patolojik potansiyelin başlıca belirleyicisidir. En virulan HP suşları gastrik epitelyum hücrelerine vakuolizasyonu sağlayan yüksek molekül ağırlıklı VacA toksinini taşırlar. Bu toksin gastrik epitelyumde ciddi hasara yol açma potansiyeline sahiptir ve bu yolla lokal inflamatuvar yanıtı artırır. VacA ile ilişkili immünodominant bir protein olan sitotoksin ilişkili gen A (CagA) için

seropozitifliğin virulan HP suşlarını saptamada kullanıldığı bildirilmiştir (106). Yapılan 3 kontrollü çalışma sonucunda Cag-A pozitif HP suşları ile koroner arter hastalığı arasında belirgin bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (107–109). Öte yandan yapılan daha büyük çalışmalar bu ilişkiyi desteklememiştir (115, 116). Yapılan bir in vitro çalışmada, çoklu doymamış yağ asitlerinin HP gelişimini inhibe ederek ateroskleroza yavaşlattığı veya gelişimini engellediği tespit edilmiştir (110).

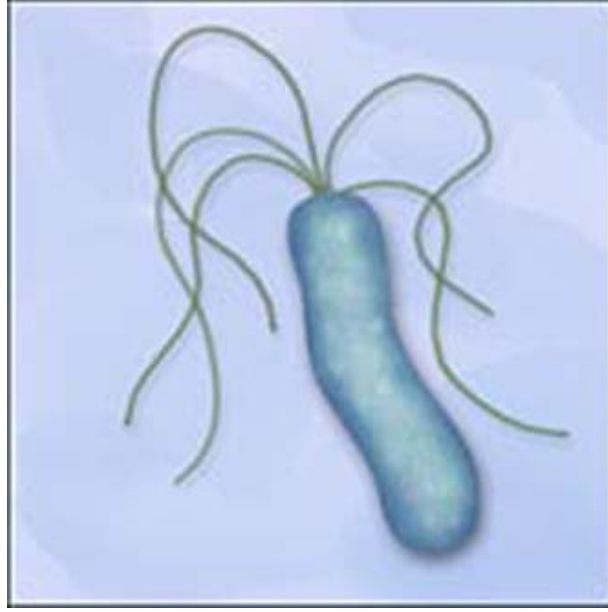
Laurila ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada HP'ye karşı IgG ve IgA pozitifliği tespit edilen bireylerde, bu immünglobulinlerin negatif bulunduğu kişilere göre serum trigliserid ve total kolesterol konsantrasyonlarının anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (111). Bunun ise HP'nin serum lipid düzeylerine etki ederek ateroskleroz riskini artırdığı hipotezini desteklediğini savunmuşlardır.

Duplex ultrason ile yapılan çalışmalarda karotis arterlerdeki aterom yükü, HP serum belirteçleri ile birlikte değerlendirilmiş ve sonuçta kronik HP enfeksiyonunun iskemik serebrovasküler hastalık açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu ve ateroskleroza artırdığı bildirilmiştir (104). Rutin anjiyografik incelemeye alınan hastalarda yapılan bir çalışmada HP veya diğer mikroorganizmalara maruziyetin, otoimmün yollarla (anti-HSP 60/65 antikorları) koroner arter hastalığı riskini artırdığı bildirilmiştir (112, 113).

Öte yandan orta yaşlı vakalarla yapılan diğer prospektif çalışmalar, HP seropozitifliğinin, koroner arter hastalığı veya aterosklerozun bir göstergesi olan artmış karotis intima media kalınlığı ile ilişkili olmadığını belirterek HP'nin klinik koroner arter hastalığı ile doğrudan ilişkili olmadığını bildirmiştir (114, 115). Bir başka çalışmada, aort anevrizmalı hastalarda HP seropozitifliği saptanmış ancak HP için PCR negatif bulunmuştur. Bu sonuç aterosklerotik aort anevrizmalarda HP'nin rolünün daha az olası olduğunu göstermektedir (116).

Sonuçta, HP enfeksiyonu ile ateroskleroz arasındaki ilişkinin varlığı ve var ise bunun patofizyolojik mekanizması hala net olarak aydınlatılamamış fakat bu ilişkiyi destekleyen çalışmalar nedeni ile tümüyle de ekarte edilememiştir. Bununla birlikte, genel olarak mikroorganizmaların da olası birçok diğer yeni risk

faktörünün yanı sıra aterosklerotik süreçteki rolleri ağırlıklı olarak kabul görmektedir.



Şekil - 10: Helicobacter pylori, flouresan boyama.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Ana Bilim Dalında Aralık 2004 ile Mayıs 2005 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışma grubunu oluşturan olgular 2004 ve 2005 yıllarında Pamukkale Üniversitesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı'na koroner anjiyografi için başvuran hastalar arasından seçildi. Yapılan koroner anjiyografi sonucunda normal koroner arterleri olan YKA'lı olgular hasta grubunu (Grup 1) oluşturdu (23 erkek, 17 bayan; ortalama yaş  $56 \pm 10.6$  yıl). Aynı yaş grubu ve risk profiline sahip 40 olgu da kontrol grubu (Grup 2) olarak normal koroner arterlere sahip ve koroner akım paternleri normal olan kişiler arasından seçildi (21 erkek, 19 bayan; ortalama yaş  $53.3 \pm 10.9$  yıl). Toplam seksen kişilik çalışma grubunun 44'ü erkek, 36'sı bayan olgulardan oluşuyordu ve ortalama yaşları  $54.6 \pm 10.8$  yıldı. Koroner anjiyografi öncesinde olguların her birinden detaylı anamnez alındı ve koroner arter hastalığı risk faktörleri tespit edildi. Yapılan fizik muayene sonrası laboratuvar testleri tamamlandı. Tüm vakaların %55'inde kararlı angina pectoris vardı. Yapılan efor testi bu olgularda pozitif saptandı. Diğer olgularda ise yakınmalar atipik karakterde idi ancak bunlarda da treadmill egzersiz testi pozitif. Çalışma grubuna alınan hiçbir olgunun kararsız anginası yoktu.

Koroner arter hastalığı, geçirilmiş myokard infarktüsü, sol ventrikül disfonksiyonu ve ekokardiyografik olarak sol ventrikül hipertrofisi tespit edilmiş vakalar çalışma dışında tutuldu. Ayrıca kontrol edilmemiş hipertansiyonu, renal disfonksiyonu, bağ dokusu hastalıkları ve hipotiroidizm gibi hastalığı olanlar ile çalışmaya seçilme aşaması öncesindeki 8 haftalık süre zarfında proton pompa inhibitörü veya antibiyotik kullanan ya da vitamin desteği alan hastalar, çalışmaya alınmadı.

Koroner vazospazm tespit edilen, koroner ektazisi bulunan ve koroner anjiyografi sırasında TIMI kare sayımını etkileyebilecek herhangi bir hemodinamik değişiklik yaşayan hastalar da çalışma dışında tutuldu.

Yavaş koroner akım tespiti ve TIMI kare sayısı: Koroner anjiyografi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı kateter laboratuvarında, standart Judkins tekniği kullanılarak femoral arter yolu ile yapıldı.

Tüm hastalarda sol ve sağ oblik düzlemlerde, kraniyal ve kaudal açılarla alınan pozlarla koroner arterler görüntülendi. Yine tüm hastalarda yapılan sol ventrikülografi sırasında sol ventrikülden ve akabinde aorttan basınç ölçümleri yapıldı. Kontrast ajan olarak Iohexol (Omnipaque, Nycomed İrlanda, Cork, İrlanda) kullanıldı ve her bir çekim sırasında yaklaşık 6 ila 8 mL manuel olarak kontrast ajan injeksiyonu yapıldı.

Koroner akım hızları TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) kare sayısı yöntemi ile tespit edildi (32). Çalışmaya alınan tüm olguların koroner arter akım hızları her bir major koroner arter için ayrı ayrı belirlendi. Sol ön inen arter (LAD) ve sol sirkumfleks (LCX) arterler için sağ anterior oblik projeksiyon ve kaudal açılanma esnasında alınan görüntü, sağ koroner arter için ise sol anterior oblik projeksiyon ve kranyal açılanma sırasında kaydedilen görüntü kullanıldı.

LAD, diğer major epikardiyal arterlerden genellikle daha uzundur ve bu damar için saptanan TIMI kare sayısı da sıklıkla diğer koroner arterlerden daha fazladır. Çalışmamızda, bu damara ait düzeltilmiş TIMI kare sayısı kullanıldı. LAD için düzeltilmiş TIMI kare sayısının tespiti amacı ile LAD için belirlenen TIMI kare sayısı 1.7'ye bölündü (32).

Her olgu için ortamala TIMI kare sayısı hesaplandı. Bu amaçla LAD için düzeltilmiş TIMI kare sayısı ve LCX ile RCA için tespit edilen TIMI kare sayıları toplanarak üçe bölündü. Her üç arter için TIMI kare sayısı tespiti ve bunların ortalamalarının alınarak ortalama TIMI kare sayısı hesaplanması işini iki kardiyolog üstlendi. Birbirinden bağımsız yapılan bu değerlendirmeler sırasında yaşanan bir uyumsuzluk durumunda üçüncü bir kardiyolog tarafından yeniden değerlendirme yapıldı ve olgular için nihai ortalama TIMI kare sayıları belirlendi.

Her bir koroner arter için literatürde bildirilmiş olan yavaş ve normal koroner akım paterni sınırları LAD için  $36.2 \pm 2.6$  kare, LCX için  $22.2 \pm 4.1$  kare ve RCA için  $20.4 \pm 3$  kare idi (32). Bu çalışmada da bu değerlerin üzerindeki TIMI kare sayıları yavaş koroner akım olarak sınıflandırıldı.

Plazma Homosistein, Vitamin B12 ve Folat seviyelerinin ölçümü: Total homosisteinin plazma seviyesinin tespiti için ticari olarak piyasaya sürülmüş olan "Immulate One" immün analizör cihazı ve "Immulate Homocysteine" kiti



kullanıldı. Çalışılacak kanlar koroner anjiyografi öncesinde en az 10 saatlik açlık sonrasında alındı. Örnek alımı ve santrifüj edilmesi arasında geçen sürede örnekler donduruldu. Manuel olarak yapılan ilk örnek işlenmesi ardından kompetitif katı faz kemiluminesan immün değerlendirme yöntemi kullanılarak serum total homosistein düzeyi tespit edildi.

Serum vitamin B<sub>12</sub> ve folate seviyeleri de “Immulate One” immün analiz cihazı ile kompetitif katı faz kemiluminesan immün ölçüm yöntemi ile ölçüldü.

*Helicobacter pylori* infeksiyonunun tayini için üre nefes testi: Olgularda *Helicobacter pylori* mevcudiyeti, güvenilirliği daha önceden yapılan araştırmalarla teyit edilmiş nefes testi ile araştırıldı (143). C14 üre nefes testi için 1 U Ci etiketli, C14 içeren kapsüller kullanıldı. En az 4 saatlik açlık sonrası hastalar test kapsülünü 50 mL su ile birlikte içti. Bundan 10 dakika sonra hastalardan nefes örneği vermeleri istendi. Bu amaçla hastalar, özel olarak hazırlanmış nefes kartını üfleyerek şişirdiler. Ekspirasyonun doğru olarak yapıldığının teyidi için gösterge membranı üzerindeki turuncu rengin sarıya dönmesi kriter olarak kullanıldı. Bunun ardından nefes örnekleri Heliprobe Sistem (Noster System AB, Stockholm, Sweden) cihazı ile otomatik olarak analiz edildi. Sonuçlar, infekte olmayan hastalar için 0, sınırda sonucu olan hastalar için 1 ve infekte hastalar için 2 olmak üzere üç farklı şekilde ifade edildi. *Helicobacter pylori* infeksiyonu açısından sınırda, yani 1 sonucu alınan hastalar çalışma grubuna dahil edilmedi.

## İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışma sonucunda elde edilen veriler yüzdeler veya ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. İki gruptaki sürekli değişkenlerin değerlendirilmesinde Mann Whitney U ve Student T testi, yüzdelerin karşılaştırılmasında Fisher's kesinlik testi kullanıldı.

Tek değişken analizi yapılırken değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki kare ve eşleştirilmemiş Student t testi kullanıldı.

Plazmadaki folat, vitamin B<sub>12</sub>, homosistein, ortalama TIMI kare sayısı ve HP enfeksiyonu varlığı arasındaki korelasyon Pearson ve Kendall korelasyon analizi ile araştırıldı. Plazma homosistein seviyesini etkileyen diğer olası sebepler çoklu regresyon analizi ile incelendi. P değeri 0.05'in altında olduğunda fark anlamlı kabul edildi. Tüm istatistik çalışmaları SPSS 11.5 paket programı ile yapıldı.

## BULGULAR

Olguların demografik özellikleri ve klinik veriler açısından olgu ve kontrol grubundaki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo – 4). Ayrıca majör kardiyovasküler risk faktörleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları benzerdi ve tüm hastalar koroner anjiyografi sırasında sinüs ritmindeydiler.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yavaş koroner akımlı hastalarda plazma homosistein seviyesi anlamlı ölçüde yüksek, folat seviyesi ise anlamlı ölçüde düşük saptandı (Şekil - 11). Vitamin B12 düzeyleri ise her iki grupta benzer bulundu. (Tablo - 5). YKA hastaları kontrollerle karşılaştırıldığında HP infeksiyonu anlamlı ölçüde yüksek saptandı (Grup 1’de %90, Grup 2’de %67.5,  $p=0.01$ ) (Tablo - 5).

HP infeksiyonu olan hastalarda istatistiksel olarak plazma homosistein düzeyinde anlamlı artış (HP pozitiflerde  $11.1\pm 5.1$ , HP negatiflerde  $8.0\pm 2.7$ ,  $p=0.002$ ) ve folat düzeyinde anlamlı azalma (HP pozitiflerde  $14.5\pm 4.7$ , HP negatiflerde  $17.8\pm 5.2$ ,  $p=0.01$ ) saptandı (Şekil - 12). Öte yandan B12 seviyesi söz konusu iki grup hastada birbirine benzer bulundu (HP pozitiflerde  $283.9\pm 92.3$ , HP negatiflerde  $311.6\pm 64.9$ ,  $p=0.2$ ) (Tablo - 6).

Tablo - 4: Yavaş koroner akım olan ve olmayan olguların temel demografik ve klinik özellikleri.

		Yavaş Koroner Akım		
		Yok (n=40)	Var (n=40)	p değeri
<b>Cinsiyet (n) (%)</b>	Erkek	21 (52,5)	23 (57,5)	AD
	Kadın	19 (47,5)	17 (42,5)	AD
<b>Yaş (yıl)</b>		53,3	56,0	AD
<b>Vücut Kitle İndeksi (kg/cm<sup>2</sup>)</b>		28,8	29,6	AD
<b>Metabolik Sendrom (n) (%)</b>		19 (7,6)	24 (9,6)	AD
<b>Hipertansiyon (n) (%)</b>		21 (8,4)	26 (10,4)	AD
<b>Diyabet (n) (%)</b>		5 (2)	9 (3,6)	AD
<b>Dislipidemi (n) (%)</b>		22 (8,8)	26 (10,4)	AD
<b>Sigara (n) (%)</b>		14 (5,6)	19 (7,6)	AD
<b>Alkol (n) (%)</b>		9 (3,6)	4 (1,6)	AD
<b>Ailede KAH öyküsü (n) (%)</b>		15 (6)	11 (4,4)	AD
<b>Angina öyküsü (n) (%)</b>		8 (3,2)	9 (3,6)	AD

AD: Anlamli değil

n: Sayı

%: Yüzde

Tablo - 5: Yavaş koroner akım olan ve olmayan olguların üre nefes testi, kan folat vitamin B12 ve homosistein düzeyleri ile koroner arterlerdeki akımların TIMI kare sayıları.

		Yavaş Koroner Akım		
		Yok (n=40)	Var (n=40)	P değeri
<b>HP infeksiyonu varlığı (Üre nefes testi +)</b>		27 (% 67,5)	36 (% 90,0)	0.01
<b>Folik asit (ng/mL) (ort±ss)</b>		16,8±5,2	13,6±4,3	0.004
<b>Vitamin B12 (pg/mL) (ort±ss)</b>		290,2±75,4	289,5±99,2	AD
<b>Homosistein (µmol/L) (ort±ss)</b>		8,1±2,6	12,8±5,4	0.0001
<b>TIMI frame sayıları</b>	LAD	29,0±5,8	61,7±20,5	0.0001
	dLAD	17,0±3,4	36,3±12,1	0.0001
	LCX	21,3±3,5	36,2±10,6	0.0001
	RCA	20,0±3,8	39,7±12,6	0.0001
	ortTIMI	24,4±2,9	45,8±8,8	0.0001

TIMI : Trombolysis in myocardial infarction

HP: Helicobacter pylori

AD: Anlamli değil

LAD: Sol ön inen koroner arter

dLAD: LAD için düzeltilmiş değer

RCA : Sağ koroner arter

LCX: Sol sirkumfleks arter

ortTIMI: Ortalama TIMI kare sayısı

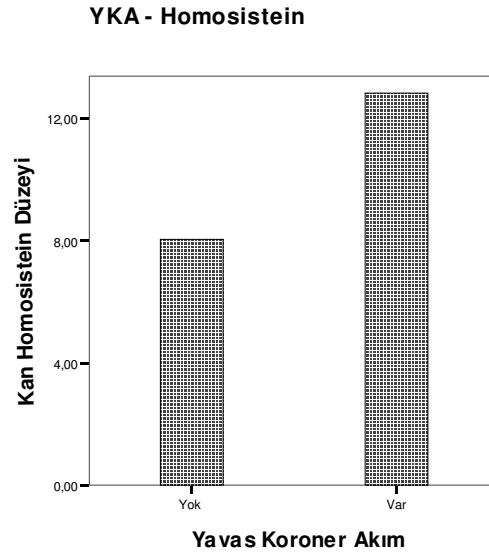
ort±ss : Ortalama ± standart sapma

Tablo - 6: HP infeksiyonu olan ve olmayan gruplarda kan Homosistein, Folik asit ve Vitamin B<sub>12</sub> düzeylerinin karşılaştırılması.

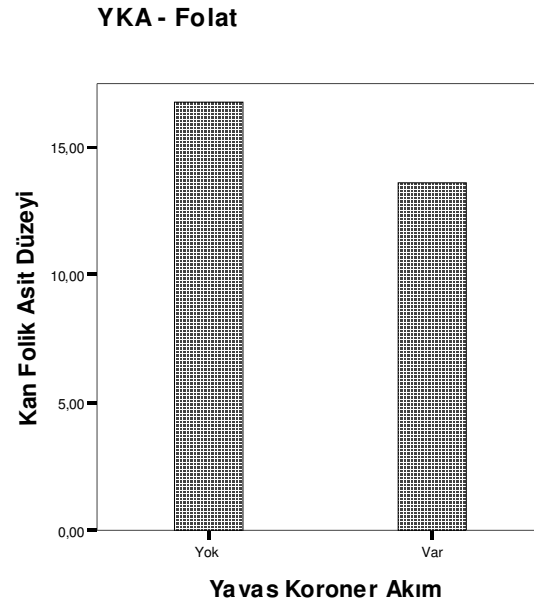
	<b>Helicobacter pylori</b>		
	Negatif	Pozitif	p değeri
<b>Homosistein (µmol/L) (ort±ss)</b>	8,0±2,7	11,1±5,1	< 0.05
<b>Folat (ng/mL) (ort±ss)</b>	17,8±5,2	14,5±4,7	< 0.05
<b>Vitamin B<sub>12</sub> (pg/mL) (ort±ss)</b>	311,6±64,9	283,9±92,3	AD

AD: Anlamlı değil

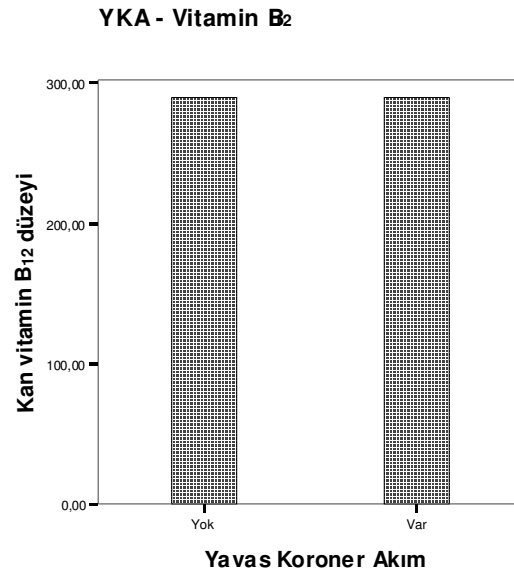
ort±ss: Ortalama±standart sapma



Şekil - 11a



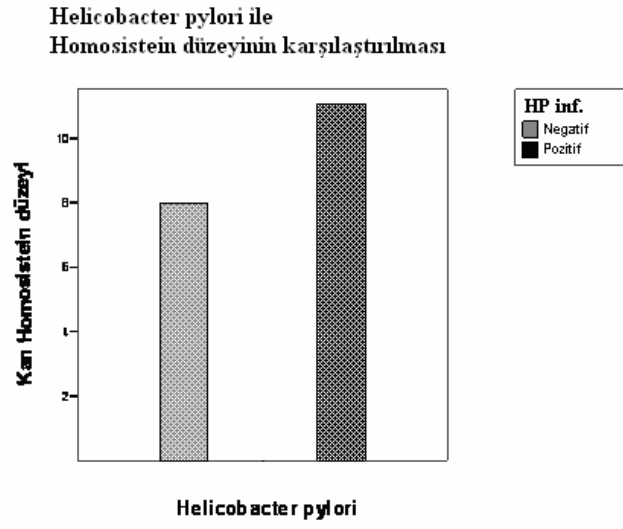
Şekil - 11b



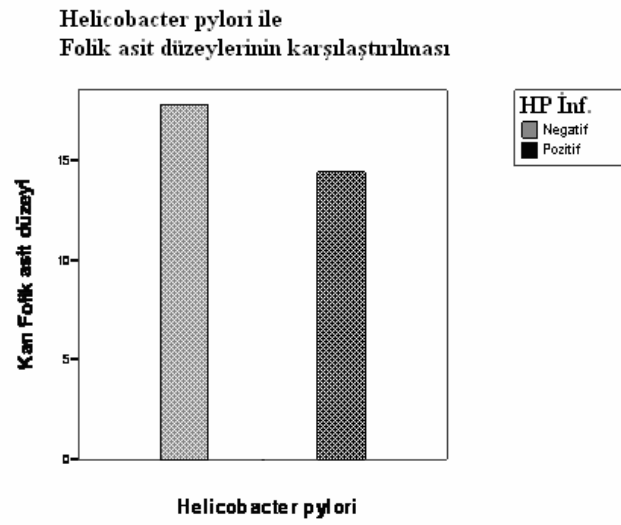
Şekil - 11c

Şekil-11: Yavaş koroner akım ile kan Homosistein(11a), Folik asit(11b) ve vitamin

B12(11c) düzeylerinin karşılaştırılması.

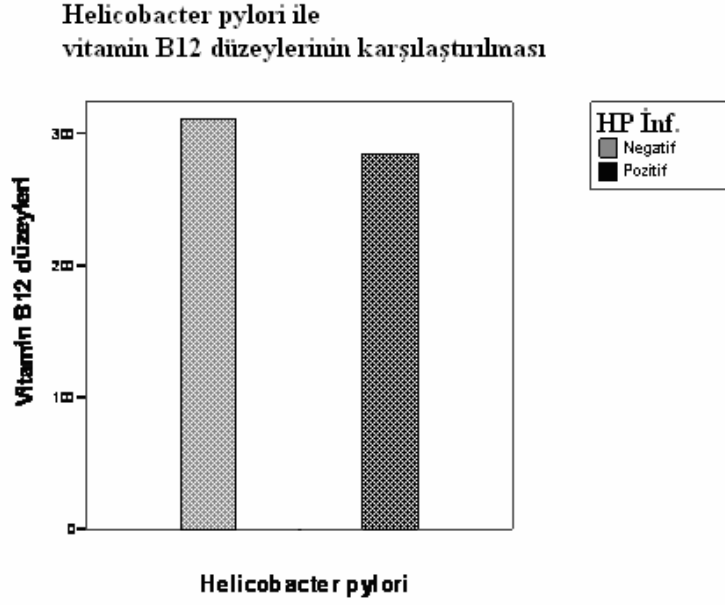


Şekil - 12a



Şekil - 12b

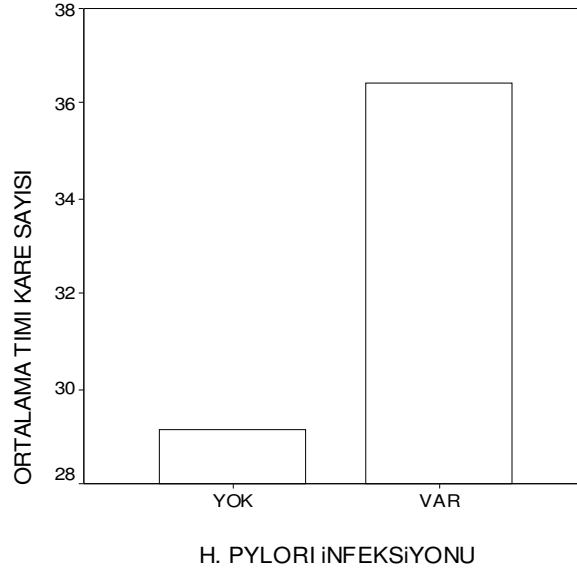




Şekil - 12c

Şekil - 12: Helicobacter pylori için yapılan üre nefes testi sonuçları ile kan Homosistein(12a), folik asit(12b) ve vitamin B12(12c) düzeylerinin karşılaştırılması.

Ayrıca her üç majör epikardiyal koroner arterdeki akım paterni irdelendiğinde, HP pozitif olan hastalarda TIMI kare sayılarının HP negatif hastalara göre anlamlı ölçüde artmış olduğu belirlendi. (Şekil 13).



Şekil 13: Helicobacter pylori infeksiyonu ile ortalama TIMI kare sayıları karşılaştırılması.

Plazma homosistein seviyesi, ortalama TIMI kare sayısı ile doğru orantılı ( $r=0.62$ ,  $p=0.0001$ ), folat ile ise ters orantılı saptandı ( $r=-0.23$ ,  $p=0.03$ ). Ayrıca plazma folat seviyesi ve ortalama TIMI kare sayısı arasında da anlamlı negatif korelasyon mevcuttu ( $r=-0.33$ ,  $p=0.003$ ). Bunun yanı sıra Kendall's korelasyon analizi yapılarak HP varlığı ile Hcy ve TIMI kare sayılarının ilişki araştırıldığında, plazma homosistein seviyesi ve ortalama TIMI kare sayısı ile HP varlığı arasında pozitif bir korelasyon saptandı ( $r=0.21$ ,  $p=0.02$  ve  $r=0.24$ ,  $p=0.009$ ). Plazma folat seviyesi ile anlamlı negatif korelasyon ortaya kondu ( $r=-0.24$ ,  $p=0.01$ ). Homosisteinin bağımlı, folat, vitamin B<sub>12</sub>, vücut kitle indeksi, plazma kolesterol konsantrasyonu ve yaşın bağımsız değişkenler olarak alındığı ileri yönelik çoklu regresyon analizi yapıldığında ise folat seviyesinin, homosistein düzeyinin, bizim çalışmamızda en anlamlı belirleyicisi olduğu gösterildi ( $B=-0.21$ ,  $p=0.03$ ).

## TARTIŞMA

Bu çalışmanın temel bulgusu, yavaş koroner akımlı hastalarda normal olgularla karşılaştırıldığında daha düşük folat ve daha yüksek homosistein seviyeleri belirlendiğidir. Aynı zamanda, yavaş koroner akım saptanan vakalarda HP sıklığının artmış olduğu ve HP varlığının da homosistein ve folat seviyelerini anlamlı ölçüde etkilediği tespit edilmiştir. Bu veriler, HP infeksiyonunun koroner yavaş akım fenomeninin varlık ve ciddiyetinin anlamlı bir belirleyicisi olduğunu göstermektedir. Çalışma bulgularına göre HP infeksiyonu, koroner akım paternini homosistein metabolizması üzerinden etkiliyor görünmektedir. Literatürde vitaminlerle, HP veya homosisteinle ilgili yapılmış çalışmalar, yavaş koroner akıma ilişkin yayınlarla birlikte değerlendirildiğinde HP infeksiyonu, homosistein, vitamin B<sub>12</sub> ve folat düzeyleri ile yavaş koroner akım ilişkisini araştıran bir yayına rastlanmamıştır.

Tanımlandığı ilk günlerden bu yana, yavaş koroner akımın küçük damarların bir hastalığı olduğu fikri ön planda savunulmuştur (18). Bunun yanı sıra, miyokard biyopsileri yapılarak yürütülen çalışmalar da yavaş koroner akımda küçük damar hastalığının temel role sahip olduğunu göstermiştir (22, 117). Kimi yazarlara göre mikrovasküler vazomotor disfonksiyon yavaş koroner akım gelişiminden sorumludur (118).

Çamsarı ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yavaş koroner akımlı hastalarda endotelin-1 düzeylerinin arttığı, öte yandan nitrik oksit seviyesinin ise azaldığı gösterilmiştir (35). Pekdemir ve arkadaşları tarafından intravasküler ultrason ile yapılan çalışmada da yavaş koroner akımlı hastalarda azalmış fraksiyone akım rezervinin diffüz aterosklerotik hastalık nedeni ile epikardiyal koroner arterlerde artan direnç nedeni ile geliştiği gösterilmiştir (119). Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada Sezgin ve arkadaşları sigara içimi, diyabet ve hipelipidemi gibi kardiyak risk faktörlerinin olmadığı durumda dahi, yavaş koroner akımlı hastalarda endotel aracılı akıma bağlı dilatasyonun bozulduğunu ortaya koymuşlardır (34). Bu bulgular, yavaş koroner akım paternine sahip hastalarda, endotel disfonksiyonunun artmış mikrovasküler dirence yol açtığı ve

bunun da yavaş koroner akım patofizyolojisinde önemli role sahip olduğu sonucu çıkartılabilir.

Aterogenezin gelişiminde endotel hasarı ve disfonksiyonunun erken fazda gelişen olaylar olmasının yanı sıra yüksek homosistein düzeyleri vasküler hastalık için artmış risk teşkil etmektedir (68). Yapılmış olan birçok çalışma, hiperhomosisteineminin ateroskleroz gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar, dayanak olarak artmış plazma homosistein konsantrasyonu ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi göstermektedirler (70, 87, 90, 120).

Yüksek homosistein düzeyleri aynı zamanda düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonunu artırmaktadır. Homosisteinin endotel fonksiyonu üzerinde öngörülen kötüleştirici etkilerinin altında da biyoaktif nitrik oksit tüketimi ve bunun sonucunda gelişen oksidatif stres yatmaktadır (68, 121, 122). Sonuç olarak artmış plazma homosistein seviyesi yavaş koroner akımlı hastalarda koroner kan akımının azalmasından sorumlu görülmektedir.

Literatürde, koroner arter hastalığı olan ve aynı zamanda hiperhomosisteinemi tespit edilen hastalarda, folat replasmanı ile sağlanan homosistein düşürücü tedavinin koroner endotel fonksiyonlarını iyileştirdiğini bildiren yakın zamanda yapılmış çalışmalar mevcuttur (123, 124). Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde, Erbay ve Barutcu, yavaş koroner akım paterni dışında koroner arterlerde hastalığı bulunmayan hastalarda, normal koroner akıma sahip bireylere göre plazma homosistein konsantrasyonunda artış olduğunu bildirmişlerdir (125, 126). Yazarlar, artmış homosistein düzeylerinin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olabileceğini ve yavaş koroner akıma yol açmış olabileceğini belirterek homosisteinin azaltılmasını sağlayacak tedavi stratejilerinin yavaş koroner akımlı hastalarda endotel fonksiyonu ve koroner kan akım paternini iyileştirebileceğini savunmuşlardır.

Koroner arter hastalığı ve HP ilişkisi ilk kez 1994'te Mendall ve arkadaşları tarafından araştırılmış ve takip eden birçok çalışmada pek çok araştırmacı tarafından irdelenmiştir (103-107). Kimi yazarlar bu HP ve koroner arter hastalığı arasında güçlü pozitif ilişki olduğunu savunurken bazı yazarlar ise arada

istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını savunmuşlardır (113, 127, 128, 129-132). HP saptanmış olan hastalarda eşlik eden birçok kardiyovasküler risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Bunlardan, artmış serum lipidleri, homosistein ve fibrinojen düzeyleri HP eradikasyonu ile azalmıştır (108, 111, 133-135). Bunun yanı sıra endotel aracılı akıma bağlı dilatasyonun da HP infeksiyonuna sahip kişilerde, sağlıklı olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmış olduğu gösterilmiş ve bunun ateroskleroz gelişiminin ilk safhası olabileceği belirtilmiştir (136). Özer ve arkadaşları, yaptıkları çalışmanın sonunda HP infeksiyonunun hiperhomosisteineminin tedavi edilebilir bir sebebi olduğunu bildirilmiş ve serum homosistein düzeyi ile serum vitamin B<sub>12</sub>, serum folat and eritrosit folate düzeyleri arasında karmaşık bir ilişki olduğunu savunmuştur (135). HP infeksiyonu ve hiperhomosisteinemi ilişkisi endotel disfonksiyonu ve koroner arter hastalığı gelişimine zemin hazırlayan faktörlerden sayılabilir. Araştırmacılar, hiperhomosisteinemi ile yetersiz vitamin alımı ve başta vitamin B<sub>12</sub> ve folat olmak üzere vitaminlerin düşük plazma konsantrasyonları arasında güçlü bir ilişki tespit etmişlerdir (84, 137). Yapılan birçok diğer çalışmada da HP infeksiyonunun serum vitamin B<sub>12</sub> ve folat konsantrasyonlarını olumsuz yönde etkilediği ortaya konmuştur (138, 139).

Kronik HP infeksiyonunun gastrik pH'ı artırdığı bilinmektedir. Gastrik sıvıdaki artmış pH değerleri de besinlerle alınan folatın absorpsiyonunu azaltmaktadır (140, 141). Daha önce de değinildiği gibi, homosistein metabolizması folat ve vitamin B<sub>12</sub> ile sıkı ilişki içindedir. Homosisteinin eliminasyonu için iki metabolik yol vardır: Remetilasyon yolu ve transsülfürasyon yolu. Remetilasyon yolunda, vitamin B<sub>12</sub>'ye bağımlı metionin sentaz, metiltetrahidrofolat tarafından sağlanan metil grubu ile homosisteini yeniden metionine çevirir. MTHFR, bu küçük döngünün devamı için anahtar enzimdir.

Vücudumuzda bulunan bir başka remetilasyon enzimi, betain-homosistein metil transferaz, betaini metil vericisi olarak kullanır. Betain homosistein metil transferaz remetilasyonunun önemi henüz bilinmemektedir. Klinikte betainin, yalnızca folik asit ve vitamin B<sub>12</sub>'ye yanıt vermeyen hastalarda kullanımı önerilmektedir (41). Transsülfürasyon yolu ise homosisteinin sonuçta sisteine katalize edildiği bir başka önemli homosistein metabolizma yoludur. Vitamin B<sub>6</sub>'ya bağımlı sistationin beta sentaz, transsülfürasyon yolunda anahtar rol

üstlenmiştir. Metioninden yoksun şartarda homosistein, temel olarak remetilasyon yolu ile metabolize olur. Ancak yüksek miktarda metionin varlığında, transsülfürasyon yolu homosisteinin metabolize edilmesinde önem kazanır.

Metionin sentetaz reaksiyonu hem metilkobalamin ve 5-metil tetrahidofolat gerektirdiği için besinlerle alınan vitamin B<sub>12</sub> ve folatın *Helicobacter pylori* infeksiyonu nedeniyle azalmış absorpsiyonu homosistein metilasyonunun azalmasına ve dolaşımdaki homosisteinin artmasına yol açacaktır. Çalışmamız, kontrol olguları ile karşılaştırıldığında yavaş koroner akımlı hastalarda *Helicobacter pylori* infeksiyonu sıklığı ve plazma homosistein düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olduğunu öte yandan plazma folat seviyesinin de anlamlı düzeyde azalmış olduğunu göstermiştir. Ayrıca, plazma folat düzeyi, *Helicobacter pylori* infeksiyonu pozitif kişilerde bu infeksiyonu taşımayan olgulara göre anlamlı ölçüde düşük, homosistein seviyesi de anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Bunun yanı sıra plazma homosistein düzeyi plazma folat seviyesi ile anlamlı ölçüde ters ilişki içindedir ve TIMI kare sayısı ile anlamlı pozitif ilişki mevcuttur. HP infeksiyonu varlığı, plazma homosistein, folat düzeyleri ile ve TIMI kare sayısı ile kuvvetli ilişki içindedir.

Bu sonuçlar, HP infeksiyonunun dolaşımdaki folat seviyesini azaltarak plazma homosistein seviyesinde artışa sebep olduğu ve HP infeksiyonunun yol açtığı hiperhomosisteineminin YKA etiyopatogenezinden sorumlu faktör olabileceği hipotezini desteklemektedir. Sonuçlarımız, serum folat düzeyinin serum homosistein seviyesinin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu ve çalışma grupları arasında vitamin B<sub>12</sub> düzeylerinin birbirine benzer olduğunu ortaya koymuştur. Ne var ki yapılmış önceki çalışmalarda serum homosistein seviyesi üzerine vitamin B<sub>12</sub>'nin serum folat düzeyi kadar etkili olmadığı bildirilmiştir (51). Bizim çalışmamızın sonuçları da bu sonuçlarla uyumlu bulunmuştur. HP infeksiyonunun öncelikli olarak vitamin B<sub>12</sub>'yi etkilediği bilinmektedir ancak çalışma grubumuzda, serum folat konsantrasyonunun serum homosistein düzeyinin öncelikli belirleyicisi olduğunu tespit ettik. Tüm bu çalışmalar ve sonuçları HP infeksiyonunun homosistein metabolizması ve endotel disfonksiyonu ile yakın ilişki içinde olduğunu ve bunun YKA paterni tespit edilen olgularda alta yatan mekanizma olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları da mevcuttur. Öncelikli olarak çalışma grubunun az sayıda hastadan oluşması ve anjiyografik incelemede rastlanabilecek aterosklerotik plağın daha az ciddi raporlanmış olma olasılığı sayılabilir. Öte yandan hasta ve kontrol grupları oldukça homojendi ve bu açıdan varsayılabilecek kısıtlılıklar her iki grupta da aynı miktarda etkili olmuştur. İnvasküler ultrasonografi, damar lümeni ve duvar geometrisi ile ilgili ve bunun yanı sıra aterosklerozun varlığı ve dağılımı ile ilgili daha kesin bilgi vermesi açısından anjiyografinin getirdiği kısıtlılıkları aşmayı sağlayabilir (142). Ancak çalışmalarımızda intravasküler ultrasonografi uygulama imkanı yoktu. Sayılabilecek bir başka kısıtlılık da HP infeksiyonunun üre nefes testi ile tespit edilmiş olup bunların gastrik biyopsi materyali ile teyit edilememiş olmasıdır. Dolayısı ile HP infeksiyonunun histopatolojik değerlendirilmesi yapılamamıştır. Ne var ki Gomollon ve arkadaşları HP infeksiyonunun tespitinde üre nefes testinin yeterli olduğunu ve HP tanısının histopatolojik olarak teyidi için biyopsi alınmasının rutin klinik pratikte gerekli olmadığını bildirmiştir (143).

Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzim genindeki bir mutasyon da folata bağımlı enzimatik aktiviteyi bozarak metiyonine remetilasyonu azaltır. Bu da sonuç olarak dolaşımdaki homosistein seviyesini artırır (144). Systationin-b-sentaz (CBS) defekti, hiperhomosisteinemi ile ilişkilendirilmiş ilk genetik defektir (43). Bugüne dek CBS geninde altmışın üzerinde mutasyon tespit edilmiştir. 21. kromozom üzerindeki CBS geni 23 eksone ayrılmıştır. En sık rastlanan mutasyonlar, ekson 8 üzerindeki I278T ve G307S polimorfizmleridir ve piridoksin tedavisine yanıtızlık gösteren fenotiplerle ilişkilidirler (45). Ekson 8 bölgesinde 68bp insersiyonu ise termolabil MTHFR TT genotipinin homosistein artırıcı etkisini ortadan kaldırmaktadır ve hiperhomosisteinemi durumunda önem kazanabilir (46).

Plazma homosistein artışı ve homosisteinüri ile sonuçlanan ikinci genetik faktör, metionin sentaz (MS) eksikliğidir. Bu defekt aslında iki grup defektin birleşiminden oluşur. Bunlar, cblE ve cblG gruplarıdır. cblE grubu, MS redüksiyonu için gerekli sistemi barındırmayan, cblG grubu ise MS apoenziminden yoksun olan hastaları barındırır. Kromozom 1'de yer alan A2756G mutasyonu, MS geninde sık rastlanan bir polimorfizmdir. Bu polimorfizm, dolaşımdaki homosisteinin basit fakat önemli bir belirleyicisidir (47).

MTHFR genindeki C677T mutasyonu, hiperhomosisteinemi ile ilişkisi en sık bildirilmiş genetik defektir. Bu mutasyon, alanin yerine valin geçmesi sonucu termolabilitesi artmış ve aktivitesi azalmış mutant bir enzim oluşumu ile sonuçlanır. TT homozigot bireyler, beyaz ve sarı ırkta %5 ile 15 arası iken siyah ırkta yalnızca yaklaşık %1 dolayındadır. TT MTHFR genotipinin artmış plazma homosistein seviyeleri ile ilişkili olduğu ortaya konmuş olsa da C667T mutasyonu ile KAH arasında aşık bir ilişki kurmak için henüz yeterli kanıt yoktur. Bildirilen bir başka mutasyon da MTHFR geni, ekson 7'de yer alan A1298C polimorfizmidir (48).

Bildirilmiş tüm bu defektlerin plazma homosistein seviyesini etkilemesi olasıdır. Ne varki çalışma ve kontrol gruplarımızda genetik çalışma ile mevcut olabilecek bu mutasyonların araştırılması yapılmamıştır.

Normal koroner kan akımına sahip olgularda da HP infeksiyonu sıklığı yüksek saptanmıştır. Bu durum hasta seçimi veya seçilen hasta sayısının nispeten az oluşundan kaynaklanıyor olabilir.

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin sosyoekonomik durumları araştırılmamış olmakla birlikte yurdumuzdaki sosyoekonomik düzeyin heterojenitesinin sonuçlarımızı anlamlı ölçüde etkilediğini speküle etmek pek doğru olmayacaktır.



## SONUÇ

Yavaş koroner kan akımına sahip bireylerin normal koroner kan akımına sahip kontrollerle karşılaştırıldığında serum folat seviyelerinin azalmış ve homosistein düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir. Buna ilaveten, yavaş koroner kan akımına sahip bireylerde HP infeksiyonu sıklığının artmış olduğu ve HP infeksiyonu olan kişilerde folat seviyelerinin azalmış, homosistein düzeylerinin ise artmış olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca homosistein, ortalama TIMI kare sayısı ve HP infeksiyonu varlığının birbirleri ile anlamlı ölçüde ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bu bulgu, HP'nin YKA'lı hastalarda artmış plazma homosistein seviyesinden sorumlu olabileceği ve bu yolla YKA gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu konu ile ilgili daha fazla olgu sayısına sahip gruplarla yapılacak prospektif çalışmalarla HP infeksiyonunun YKA gelişimindeki rolünün desteklenmesi ve HP eradikasyon stratejilerinin YKA ve ateroskleroz üzerindeki etkilerinin araştırılması gereklidir.

## ÖZET

### YAVAŞ KORONER AKIMLI HASTALARDA HOMOSİSTEİN METABOLİZMASI VE HELICOBACTER PYLORI İNFEKSİYONU İLE İLİŞKİSİ

DR. ÖMÜR KURU

Yavaş koroner akım (YKA), normal anjiyografik görünümüne rağmen, opak maddenin koroner arterler boyunca ilerleyişinin yavaş oluşudur. Vasküler endotel disfonksiyonunun bu antiteye sebep olabileceği ileri sürülmüştür. Artmış kan homosistein seviyesi endotel fonksiyonlarını kötüleştirmektedir. Kronik olarak Helicobacter pylori (HP) ile infekte kişilerde, malabsorbsiyon neticesinde homosistein metabolizmasında rol alan Folik asit ve B12 vitaminleri dolaşıma yeteince katılamamaktadır. Biz de çalışmamızda YKA'lı bireylerde HP infeksiyonu sıklığını ve bunun kan folik asit, B12 vitamini ve homosistein seviyeleri ile ilişkisini araştırdık.

Anjiyografik olarak normal olan ve risk profilleri ile demografik verileri birbirine benzer, YKA bulunan ve bulunmayan 40'ar olgu çalışmaya alındı. Tüm bireylerin açlık folat, vitamin B12 ve homosistein seviyeleri tespit edildi. Karbon 14 üre nefes testi ile HP varlığı araştırıldı.

Her iki grubun vitamin B12 düzeyleri birbirine benzerdi. YKA'lı olgularda folat seviyesi normal akımlı bireylere göre anlamlı ölçüde düşük, homosistein seviyesi ise anlamlı ölçüde yüksek saptandı. YKA'lı hastalarda HP infeksiyonu kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde fazla bulundu. HP ile infekte kişilerde de bu patojeni taşımayanlara göre folat seviyesi anlamlı ölçüde azalmış ve homosistein düzeyleri artmıştı. Folat seviyesi ile TIMI kare sayısı arasında anlamlı ters ilişki, homosistein ve folat seviyesi arasında da anlamlı doğrusal bir ilişki mevcuttu. Plazma folat düzeyi kan homosistein seviyesinin bağımsız bir belirleyicisiydi. YKA'lı hastalarda folat düzeyi azalmış, homosistein seviyesi ise artmıştır. HP infeksiyonu, homosistein metabolizmasında görevli vitaminlerin emilimlerinin engelleyerek homosistein seviyesini artırabilir ve YKA nedeni olabilir.

## YABANCI DİL ÖZETİ

### HOMOCYSTEINE METABOLISM AND ITS RELATONSHIP WITH HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN PATIENTS WITH SLOW CORONARY FLOW

OMUR KURU, MD

Slow coronary flow (SCF) is delayed opacification of vessels in a normal coronary angiogram. Helicobacter pylori infection (HP) causes malabsorption of vitamin B<sub>12</sub> and folate, leading to an increase in Homocysteine which may disturb vascular endothelial function and cause SCF. We investigated plasma Homocysteine, B<sub>12</sub> and folate levels and their relation with HP in SCF patients.

40 patients with SCF and 40 cases with normal coronary flow with similar risk profile were enrolled in this study. Fasting plasma Homocysteine, vitamin B<sub>12</sub> and folate levels were measured. Presence of HP was explored by C14 urea breath test.

Vitamin B<sub>12</sub> levels were similar but folate level was reduced in SCF group. Plasma Homocysteine level and HP were increased in SCF patients. Homocysteine was increased and folate was decreased in patients with HP. In correlation analysis, we found significant negative correlations between plasma folate and Homocysteine and between folate and mean TIMI frame count. There was a positive correlation between plasma Homocysteine level and mean TIMI frame count. Folate level was the only significant determinant of Homocysteine in multiple regression analysis.

Our data showed that in patients with SCF, plasma folate level was decreased and plasma Homocysteine level was increased. Also the prevalence of HP was increased in patients with SCF. HP may cause an elevation of plasma Homocysteine and this may play a role in the pathogenesis of SCF.

## KAYNAKLAR

1. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
2. Sary HC. Macrophages, macrophage foam cells, and eccentric intimal thickening in the coronary arteries of young children. *Atherosclerosis* 1987;64:91-108
3. Sary HC: Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989;9(suppl I):19-32
4. Zarins CK, Giddens DP, Bharadvaj BK, Sottiurai VS, Mabon RF, Glagov S: Carotid bifurcation atherosclerosis: Quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. *Circ Res* 1983;53:502-514
5. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1976;295:420-425.
6. Gajdusek C, DiCorleto P, Ross R, Schwartz SM. An endothelial cell-derived growth factor. *J Cell Biol* 1980;85:467-472.
7. Spurlock BO, Chandler AB. Adherent platelets and surface microthrombi of the human aorta and left coronary artery: a scanning electron microscopy feasibility study. *Scanning Microsc*. 1987;1:1359-1365.
8. Newman WP III, Freedman DS, Voors AW, Gard PD, Srinivasan SR, Cresanta JL, Williamson GD, Webber LS, Berenson GS. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1986;314: 138-144.
9. Sary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1994;89(5):2462-2478.

10. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92(5):1355-1374.
11. Katsuda S, Boyd HC, Fligner C, Ross R, Gown AM. Human atherosclerosis, part III: immunocytochemical analysis of the cell composition of lesions of young adults. *Am J Pathol*. 1992;140:907-914.
12. Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis*. 1986;6:131-138.
13. Stary HC. Changes in components and structure of atherosclerotic lesions developing from childhood to middle age in coronary arteries. *Basic Res Cardiol*. 1994;89(suppl 1):17-32.
14. Thadani U. Management of stable angina pectoris. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 14: 349-358.
15. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1465-1477.
16. Braunwald E, Zipes D, Libby P. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 6th ed: W.B. Saunders, 2006: 1105-1404.
17. Türk Kardiyoloji Derneği. Türkiye Kalp Raporu 2000:13-15.
18. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries, a new angiographic finding. *Am Heart J* 1972; 84: 66-71

19. Gupta MP, Zoneraich S, Zeitlin W, Zoneraich O, D'Angelo W. Scleroderma heart disease with slow flow velocity in coronary arteries. *Chest* 1975; 67(1):116-119
20. Tebbe U, Neuhaus KL, Kreuzer H. Slow flow in the coronary artery system and ST elevation in the ECG in the left atrium catheterization. *Z Kardiol* 1984; 73(12): 789-791
21. Van Lierde J, Vrolix M, Sionis D, DeGeest H, Piessens J. Lack of evidence for small vessel disease in a patient with "slow dye progression" in the coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; 23(2): 117-120
22. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavoletta M, Barilla F, Avella A, Martinotti A, Dell'Italia LJ, Scibilia G, Motta P, Campa PP. Slow coronary flow: Clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 37:375 –381.
23. Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, Solomon P, Friedman SB, Horowitz JD. The angiographic benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *JACC* 2004;44(1): 57-62
24. Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow: A distinct angiographic subgroup in Syndrome X. *Angiology*. 2001; 52(8): 507-514
25. Nakatani S, Yamagishi M, Tavaai J, et al. Assesment of coronary artery distensibility by intravascular ultrasound application of simulataneous measurement of luminal area and pressure. *Circulation* 1995; 91:2904-2910
26. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalance of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenager and young adults: evidence from intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103: 2705-2710
27. Pekdemir H, Polat G, Cin VG, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, Doven O, Katircibasi MT, Muslu N. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid rate atrial pacing in patients with coronary slow flow. *Int J Cardiol* 2004; 97(1): 35-41

28. Pekdemir H, Cin VG, Camsari A, Akkus MN, Doven O, Parmaksiz HT. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. *Acta Cardiol* 2004; 59(2): 127-133
29. Cin VG, Pekdemir H, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, Parmaksiz HT, Katircibasi MT, Doven O. Diffuse Intimal Thickening of Coronary Arteries in Slow Coronary Flow. *Japan Heart J.* 2003; 44: 907-919
30. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction Trial. *N Eng J Med.* 1985;312: 932-936
31. Cannon CP, McCabe CH, Diver DJ, Herson S, Greene RM, Shah PK, Sequeira RF, Leya F, Kirshenbaum JM, Magorien RD, et al. Comparison of front-loaded recombinant tissue-type plasminogen activator, anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 4 trial. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24(7):1602-1610.
32. Gibson CM, Cannon CP; Daley WL, Dodge JT; Alexander B Jr, Marble SJ, Mc Cabe CH, Raymond L, Fortin T, Poole WK, Braunwald E. TIMI frame count: A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation.* 1996; 93: 879-888
33. Hoffman JI. Transmural myocardial perfusion. *Prog Cardiovasc Dis* 1987; 29: 429-464
34. Sezgin AT, Sigirci A, Barutcu I, Topal E, Sezgin N, Ozdemir R, Yetkin E, Tandogan I, Kosar F, Ermis N, Yologlu S, Bariskaner E, Cehreli S. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis.* 2003;14:155– 161.
35. Camsari A, Pekdemir H, Cicek D, Polat G, Akkus MN, Döven O, Cin G, Katircibasi T and Parmaksiz T. Endothelin-1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Circ J* 2003;67:1022– 1028.

36. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, Horowitz JD. Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon. *Am Heart J* 2003; 146: 84–90
37. Demirkol MO, Yaymaci B, Mutlu B. Dipyridamole myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2002; 13: 223–229
38. Burckhart BA, Mukerji V, Alpert MA. Coronary artery slow flow associated with angina pectoris and hypertension—a case report. *Angiology*. 1998;49(6); 483-487
39. Kapoor A, Goel PK, Gupta S. Slow coronary flow—a cause for angina with ST elevation and normal coronary arteries. A case report. *İnt J Cardiol*. 1998; 67(3): 257-261
40. Yazıcı M, Demircan S, Aksakal E, ve arkadaşları. Yavaş koroner akımlı hastalarda plazma insülin, glukoz, lipid düzeyleri ve düzeltilmiş TIMI kare sayısı ile ilişkisi. *Anadolu Kardiol Derg* 2003; 3: 222-226
41. Qiao M, Chook P, Poon PYK, Szeto CC, Lui SF, Kwong SK, Yu A, Ho SKS, Ho CP, Woo KS. Hyperhomocysteinemia, proinflammatory adhesion molecules and subclinical atherosclerosis in predialysis renal failure. *Circulation* 2002; 106 supp II: 532.
42. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocysteine, diet and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*. 1999; 99: 178-182.
43. Mudd SH, Finkelstein JD, Refsum H, Ueland PM, Malinow MR, Lentz SR, Jacobsen DW, Brattstrom L, Wilcken B, Wilcken DE, Blom HJ, Stabler SP, Allen RH, Selhub J, Rosenberg IH. Homocysteine and its disulfide derivatives: a suggested consensus terminology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20: 1704-1706.



44. Rasmussen K, Moller J, Lyngbak M, Pedersen AM, Dybkjaer L. Age and gender specific reference intervals for total homocysteine and methylmalonic acid in plasma before and after vitamin supplementation. *Clin Chem* 1996; 42: 630-636.
45. Kraus JP. Biochemistry and molecular genetics of cystathionine beta synthase deficiency. *Eur J Pediatr*. 1998; 157 suppl 2: 50-53.
46. De SV, Dekou V, Nicaud V, Chasse JF, London J, Stansbie D, Humphries SE, Gudnason V. Linkage disequilibrium at the cystathionine beta synthase (CBS) locus and the association between genetic variation at the CBS locus and plasma levels of homocysteine. *Ann Hum Genet*. 1998; 62: 481-490.
47. Harmon DL, Shields DC, Woodside JV, McMaster D, Yarnell JW, Young IS, Peng K, Shane B, Evans AE, Whitehead AS. Methionine synthase D919G polymorphism is a significant but modest determinant of circulating homocysteine concentrations. *Genet Epidemiol* 1999; 17: 298-309.
48. Weisberg IS, Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Chen Z, Curtis Ellison R, Eckfeldt JH, Rozen R. The 1298A B-C polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): in vitro expression and association with homocysteine. *Atherosclerosis*. 2001; 156: 409-415.
49. 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: 2693-2698.
50. Food and Nutrition Board. Washington DIO MNAP. Dietary reference intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Panthotenic Acid, Biotin and Choline. Food and Nutrition Board. 1998.
51. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta analysis of randomised trials. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. *Bmj* 1998; 316: 894-898.
52. Arnadottir M, Hultberg B, Nilsson-Ehle P, Thysell H. The effect of reduced glomerular filtration rate on plasma total homocysteine concentration. *Scand J Clin Lab Invest*. 1996; 56: 41-46.

53. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, Gupta A, Arheart KL, Jacobsen DW, Robinson K, Dennis VW. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end stage renal disease. *Circulation*. 1998; 97: 138-141.
54. Refsum H, Helland S, Ueland PM. Radioenzymic determination of homocysteine in plasma and urine. *Clin Chem* 1985; 31: 624-628.
55. van Guldener C, Donker AJ, Jakobs C, Teerlink T, de Meer K, Stehouwer CD. No net renal extraction of homocysteine in fasting humans. *Kidnet Int* 1998; 54: 166-169.
56. Guttormsen AB, Ueland PM, Svarstad E, Refsum H. Kinetic basis of hyperhomocysteinemia in patients with chronic renal failure. *Kidney Int*. 1997; 52: 495-502.
57. Morris MS, Bostom AG, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. Hyperhomocysteinemia and hyperchlesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*. 2001; 155: 195-200.
58. Sunder, Plassmann G, Floth A, Fodinger M. Hyperhomocysteinemia in organ transplantation. *Curr Opin Urol*. 2000; 10: 87-94.
59. Arnadottir M, Hultberg B, Vladov V, Nilsson Ehle P, Thysell H, Hyperhomocysteinemia in cyclosporine treated renal transplant recipients. *Transplantation*. 1996; 61: 509-512.
60. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 325-333.
61. Moore S. Thromboatherosclerosis in normolipemic rabbits. A result of continued endothelial damage. *Lab Invest*. 1973; 29: 478-487
62. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1986; 315: 1046-1051.

63. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OL, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340: 1111-1115.
64. Woo KS, Chook P, Leong HC, Huang XS, Celermajer DS. The impact of heavy passive smoking on arterial endothelial function in modernized Chinese. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 1228-1232.
65. Dudman NP, Hicks C, Wang J, Wilcken DE. Human arterial endothelial cell detachment in vitro: its promotion by homocysteine and cysteine. *Atherosclerosis*. 1991; 91: 77-83.
66. Ungvari Z, Pacher P, Rischak K, Szollar L, Koller A. Dysfunction of nitric oxide mediation in isolated rat arterioles with methionine diet-induced hyperhomocysteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19: 1899-1904.
67. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR. Homocystine-induced arteriosclerosis. The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest*. 1976; 58: 731-741.
68. Lentz SR, Sobey CG, Piegors DJ, Bhopatkar MY, Faraci FM, Malinow MR, Heistad DD. Vascular dysfunction in monkeys with diet-induced hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest*. 1996; 98: 24-29.
69. Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW, Brownlee M, Bones C, Newcombe RG, Lewis MJ. Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation*. 1998; 98: 1848-1852.
70. Woo KS, Chook P, Lolin YI, Cheung AS, Chan LT, Sun YY, Sanderson JE, Metreweli C, Celermajer DS. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation*. 1997; 96: 2542-2544.
71. Woo KS, Chook P, Lolin YI, Sanderson JE, Metreweli C, Celermajer DS. Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocysteinemia. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34: 2002-2006.

72. Huo Y, Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis. *Acta Physiol Scand.* 2001; 173: 35-43.
73. Durand P, Lussier-Cacan S, Blache D. Acute methionine load-induced hyperhomocysteinemia enhances platelet aggregation, thromboxane biosynthesis, and macrophage-derived tissue factor activity in rats. *Faseb J.* 1997; 11: 1157-1168.
74. Di Minno G, Davi G, Margaglione M, Cirillo F, Grandone E, Ciabattini G, Catalano I, Strisciuglio P, Andria G, Patrono C. Abnormally high thromboxane biosynthesis in homozygous homocystinuria. Evidence for platelet involvement and probucol sensitive mechanism. *J Clin Invest.* 1993; 92: 1400-1406.
75. Rodgers GM, Kane WH. Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. *J Clin Invest.* 1986; 77: 1909-1916.
76. Fryer RH, Wilson BD, Gubler DB, Fitzgerald LA, Rodgers GM. Homocysteine, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis, induces tissue factor activity in endothelial cells. *Arterioscler Thromb.* 1993; 13: 1327-1333.
77. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, Miletich JP, Malinow MR, Stampfer MJ. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation.* 1997; 95: 1777-1782.
78. Lentz SR, Sadler JE. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest.* 1991; 88: 1906-1914.
79. Nishinaga M, Ozawa T, Shimada K. Homocysteine, a thrombogenic agent, suppresses anticoagulant heparan sulfate expression in cultured porcine aortic endothelial cells. *J Clin Invest.* 1993; 92: 1381-1386.
80. Rosenberg RD, Rosenberg JS. Natural anticoagulant mechanisms. *J Clin Invest.* 1984; 74: 1-6.

81. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, Watanabe T. Enhancement by homocysteine of plasminogen activator inhibitor-1 gene expression and secretion from vascular endothelial and smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 272: 182-185.
82. Ling Q, Hajjar KA. Inhibition of endothelial cell thromboresistance by homocysteine. *J Nutr.* 2000; 130: 373-376.
83. Hajjar KA, Mauri L, Jacovina AT, Zhong F, Mirza UA, Padovan JC, Chait BT. Tissue plasminogen activator binding to the annexin II tail domain. Direct modulation by homocysteine. *JBiol Chem.* 1998; 273: 9987-9993.
84. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, Tishler PV, Hennekens CH. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *Jama.* 1992; 268: 877-881.
85. Omland T, Samuelsson A, Hartford M, Herlitz J, Karlsson T, Christensen B, Caidahl K. Serum homocysteine concentration as an indicator of survival in patients with acute coronary syndromes. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 1834-1840.
86. Arnesen E, Refsum H, Bonna KH, Ueland PM, Forde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol.* 1995; 24: 704-709.
87. 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: 230-236.
88. Whincup PH, Refsum H, Perry IJ, Morris R, Walker M, Lennon L, Thomson A, Ueland PM, Ebrahim SB. Serum total homocysteine and coronary heart disease: prospective study in middle aged men. *Heart.* 1999; 82: 448-454.
89. 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.* 1995; 274: 1049-1057.

90. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GH, Sheahan RG, Israelsson B, Uiterwaal CS, Meleady R, McMaster D, Verhoef P, Witteman J, Rubba P, Bellet H, Wautrecht JC, de Valk HW, Sales Luis AC, Parrot-Rouland FM, Tan KS, Higgins I, Garcon D, Andria G. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *Jama*. 1997; 277: 1775-1781.
91. 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: 59-70.
92. Clarke R. Commentary: an updated review of the published studies of homocysteine and cardiovascular disease. *Int J Epidemiol*. 2002; 31: 70-71.
93. Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, Meier B, Turi ZG, Hess OM. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1593-1600.
94. Fallon UB, Ben-Shlomo Y, Elwood P, Ubbink JB, Smith GD. Homocysteine and coronary heart disease in the Caerphilly cohort: a 10 year follow up. *Heart*. 2001; 85: 153-158.
95. Evans RW, Shaten BJ, Hempel JD, Cutler JA, Kuller LH. Homocyst(e)ine and risk of cardiovascular disease in the multiple risk factor intervention trial. *Indian Heart J*. 2000; 52: 544-552.
96. Futterman LG, Lemberg L. Fifty percent of patients with coronary artery disease do not have any of the conventional risk factors. *Am J Crit Care*. 1998; 7: 240-244.
97. Gordon T, Garcia-Palmieri MR, Kagan A, Kannel WB, Schiffman J. Differences in coronary heart disease in Framingham, Honolulu and Puerto Rico. *J Chron Dis*. 1974; 27: 329-344.

98. Spence JD, Barnett PA, Bulman DE, Hegele RA. An approach to ascertain probands with a non-traditional risk factor for carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1999; 144: 429-434.
99. Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, Floderus B, de Faire U. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med*. 1994; 330: 1041-1046.
100. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1557-1565.
101. Nieto FJ. Infections and atherosclerosis: new clues from an old hypothesis? *Am J Epidemiol* 1998; 148: 937-948.
102. Fong IW. Infections and their role in atherosclerotic vascular disease. *J Am Dent Assoc*. 2002; 133 suppl: 7-13.
103. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, Camm AJ, Northfield TC. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J*. 1994; 71: 437-439.
104. Markus HS, Mendall MA. *Helicobacter pylori* infection: a risk factor for ischaemic cerebrovascular disease and carotid atheroma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64: 104-107.
105. Ridker PM, Danesh J, Youngman L, Collins R, Stampfer MJ, Peto R, Hennekens CH. A prospective study of *Helicobacter pylori* seropositivity and the risk for future myocardial infarction among socioeconomically similar U.S. men. *Ann Intern Med*. 2001; 135: 184-188.
106. Covacci A, Censini S, Bugnoli M, Petracca R, Burroni D, Macchia G, Massone A, Papini E, Xiang Z, Figura N, Rappuoli R. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90: 5791-5795.

107. Pasceri V, Cammarota G, Patti G, Cuoco L, Gasbarrini A, Grillo RL, Fedeli G, Gasbarrini G, Maseri A. Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischemic heart disease. *Circulation*. 1998; 97: 1675-1679.
108. Pieniazek P, Karczewska E, Duda A, Tracz W, Pasowicz M, Konturek SJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with coronary heart disease. *J Physiol Pharmacol*. 1999; 50: 743-751.
109. Gunn M, Stephens JC, Thompson JR, Rathbone BJ, Samani NJ. Significant association of cagA positive *Helicobacter pylori* strains with risk of premature myocardial infarction. *Heart*. 2000; 84: 267- 271.
110. Das UN. Hypothesis: cis-unsaturated fatty acids as potential anti-peptic ulcer drugs. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1998; 58: 377-380.
111. Laurila A, Bloigu A, Nayha S. Association of helicobacter infection with elevated serum lipids. *Atherosclerosis* 1999; 142: 207-210.
112. Birnie DH, Holme ER, McKay IC Association between antibodies to heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis. Possible mechanism of action to *Helicobacter pylori* and other bacterial infections in increasing cardiovascular risk. *EurHeart J* 1998; 19: 387-394.
113. Ossei-Gerning N, Moayyedi P, Smith S *Helicobacter pylori* infection is related to atheroma in patients undergoing coronary angiography. *Cardiovasc Res* 1997; 35: 120-124.
114. Folsom AR, Nieto FJ, Sorlie P *Helicobacter pylori* seropositivity and coronary heart disease incidence. Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study investigators. *Circulation* 1998; 98: 845-850.
115. Regnstrom J, Jovinge S, Bavenholm P. *Helicobacter pylori* seropositivity is not associated with inflammatory parameters, lipid concentrations and degree of coronary artery disease. *J Intern Med* 1998; 243: 109-113.



116. Blasi F, Denti F, Erba M, et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* but not *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques of aortic aneurysms. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2766-2769.
117. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986; 74:964–972.
118. Kurtoglu N, Akcay A, Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol* 2001;87:777– 779.
119. Pekdemir H, Cin VG, Cicek D, Camsari A, Akkus N, Doven O, Parmaksiz HT. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. *Acta Cardiol*. 2004 Apr;59(2):127-133.
120. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu JT, Creager MA. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997;95:1119–1121.
121. Heinecke JW, Kawamura M, Suzuki L, Chait A. Oxidation of low density lipoprotein by thiols: superoxide-dependent and -independent mechanisms. *J Lipid Res* 1993;34:2051–2061.
122. Loscalzo J. The oxidation stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996;98:5 – 7.
123. Stanger O, Semmelrock HJ, Wonisch W, Bos U, Pabst E, Wascher TC. Effects of folate treatment and homocysteine lowering on resistance vessel reactivity in atherosclerotic subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:158–162.
124. Willems FF, Aengevaeren WR, Boers GH, Blom HJ, Verheugt FW. Coronary endothelial function in hyperhomocysteinemia: improvement after treatment with folic acid and cobalamin in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:766– 772.

125. Erbay AR, Turhan H, Yasar AS, Ayaz S, Sahin O, Senen K, Sasmaz H, Yetkin E. Elevated level of plasma homocysteine in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol.* 2005 Jul 20;102(3):419-423.
126. Barutcu I, Sezgin AT, Sezgin N, Gullu H, Esen AM, Topal E, Ozdemir R. Elevated plasma homocysteine level in slow coronary flow. *Int J Cardiol.* 2005 May 11;101(1):143-145.
127. Patel P, Mendall MA, Carrington D, Strachan DP, Leatham E, Molineaux N, Levy J, Blakeston C, Seymour CA, Camm AJ, et al. Association of *Helicobacter pylori*, and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease, and cardiovascular risk factors. *Br Med J* 1995 Sep 16;311:711–714.
128. Whincup PH, Mendall MA, Perry IJ, Strachan DP, Walker M. Prospective relations between *Helicobacter pylori* infection, coronary heart disease, and stroke in middle aged men. *Heart* 1996;75:568–572.
129. Koenig W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, Miller M, Bode G, Adler G, Hombach V, Marz W, Pepys MB, Brenner H. Infection with *Helicobacter pylori* is not a major independent risk factor for stable coronary heart disease: Lack of a role of cytotoxin associated protein A-positive strains and absence of a systemic inflammatory response. *Circulation* 1999;100:2326–2331.
130. Quinn MJ, Foley JB, Mulvihill NT, Lee J, Crean PA, Walsh MJ, O’Morain CA. *Helicobacter pylori* serology in patients with angiographically documented coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1999;83:1664–1666.
131. Brenner H, Berg G, Frohlich M, Boeing H, Koenig W. Chronic infection with *Helicobacter pylori* does not provoke major systemic inflammation in healthy adults: Results from a large population based study. *Atherosclerosis* 1999;147:399–403.
132. Murray LJ, Bamford KB, Kee F, McMaster D, Cambien F, Dallongeville J, Evans A. Infection with virulent strains of *Helicobacter pylori* is not associated with ischaemic heart disease: Evidence from a population-based case-control study of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2000;149:379–385.

133. Zito F, Di Castelnuovo A, D’Orazio A, Negrini R, De Lucia D, Donati MB, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of myocardial infarction: role of fibrinogen and its genetic control. *Thromb Haemost* 1999;82:14–18.
134. Kanbay M, Gur G, Yucel M, Yilmaz U, Boyacioglu S. Does Eradication of Helicobacter pylori Infection Help Normalize Serum Lipid and CRP Levels? *Digestive Diseases and Sciences* 2005;50:1228–1231.
135. Ozer B, Serin E, Gumurdulu Y, Kayaselcuk F, Anarat R, Gur G, Kul K, Guclu M, Boyacioglu S. Helicobacter pylori eradication lowers serum homocysteine level in patients without gastric atrophy. *World J Gastroenterol* 2005;11(18):2764-2767.
136. Oshima T, Ozono R, Yano Y, Oishi Y, Teragawa H, Higashi Y, Yoshizumi M, Kambe M. Association of Helicobacter pylori Infection With Systemic Inflammation and Endothelial Dysfunction in Healthy Male Subjects. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1219 –1222.
137. Ubbink J, Vermaak W, Van der Merwe A, Becker P. Vitamin B12 vitamin B6 and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 47-53.
138. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Cetin T, Avcu F, Gulsen M, Finci R, Yalcin A. Helicobacter pylori - Is it a novel causative agent in vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med* 2000; 160:1349-1353.
139. Serin E, Gümürdülü Y, Ozer B, Kayaselcuk F, Yilmaz U, Kocak R. Impact of Helicobacter pylori on the development of vitamin B12 deficiency in the absence of gastric atrophy. *Helicobacter* 2002; 7: 337-341.
140. Rathbone BJ, Johnson AW, Wyatt JI, Kelleher J, Heatley RV, Losowsky MS. Ascorbic acid: A factor concentrated in human gastric juice. *Clin Sci* 1989;76:237–241.
141. Lucock MD, Priestnall M, Daskalakis I, Schorah CJ, Wild J, Levene MI. Nonenzymatic degradation and salvage of dietary folate: physicochemical factors likely to influence bioavailability. *Biochem Molec Med* 1995;55:43–55.

142. Potkin BN, Bartorelli AL, Gessert JM, Neville RF, Almagor Y, Roberts WC, Leon MB. Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound. *Circulation* 1990;81: 1575– 1585.

143. Gomollon F, Ducons JA, Santolaria S, Lera Omiste I, Guirao R, Ferrero M, Montoro M.. Breath test is very reliable for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in real clinical practice. *Digestive and Liver Disease* 2003;35:612–618.

144. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ, den Heijer M, Kluijtmans LA, van den Heuvel LP, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10(1):111–113.