

# PLAZMA BNP VE HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ İLİŞKİSİ

Ahmet SEKBAN<sup>1</sup>, Fehime Benli AKSUNGAR<sup>2</sup>, Müslüm ŞAHİN<sup>1</sup>,  
Aynur Eren TOPKAYA<sup>3</sup>, Mahmut AKYILDIZ<sup>4</sup>

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda, konjestif kalp yetersizliğini gösteren bir parametre olarak kabul edilen BNP'nin plazma homosistein seviyeleri ile ilişkisi araştırılmıştır.

**Materyal ve Metod:** Maltepe Üniversitesi Tıp fakültesi, kardiyoloji polikliniğine başvuran toplam 43 hastada plazma B-tipi natriüretik peptid ve homosistein değerleri ölçülmüş ve tüm hastalara transtorasik ekokardiyografi yapılmıştır.

**Bulgular:** Toplam 43 hastadan 19'unun (%44) Plazma BNP değerleri 15 pg/mL'den düşük ve bu hastaların plazma homosistein seviyeleri de 7.91 İmol/L'den düşük olarak bulunmuştur. 24 hastanın (%55) plazma BNP değerleri ise 68.4 pg/mL'den yüksek olup bu hastaların en düşük plazma homosistein değeri 8.84 İmol/L olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak yapılan korelasyon analizlerinde BNP ve homosistein düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ( $r=0.92$ ,  $p<0.001$ , güven aralığı 0.86-0.95).

**Sonuç:** Çalışmamızın sonuçları, miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarla, diyabetik veya uzun süreli hipertansiyonu olan hastalar gibi yüksek risk grubundaki hastalarda, BNP ve homosistein düzeylerinin birlikte değerlendirilmesiyle, konjestif kalp yetersizliği riskinin daha güvenilir bir şekilde araştırılabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** BNP, Homosistein, Kalp yetersizliği, Ekokardiyografi

## SUMMARY

**Background:** In the present study BNP as a congestif heart failure marker is compared with plasma homocysteine levels.

**Methods:** We have studied with 43 patients who were applied to Cardiology department of Maltepe University school of Medicine. Plasma B-type natriuretic peptide and homocysteine levels were detected and all patients were evaluated by transthoracic echocardiography.

**Results:** In 19 patients (44%) plasma BNP levels were <15 pg/mL and plasma homocysteine levels of these patients were < 7.91 İmol/L. In 24 patients (55%) plasma BNP levels were > 68.4 pg/mL and plasma homocysteine

levels of these patients were > 8.84 İmol/L. Plasma BNP and homocysteine levels were statistically positively correlated ( $r=0.92$ ,  $p<0.001$ , confidence interval 0.86-0.95).

**Conclusions:** Our results demonstrate that, high risk patients as post-miocardial infarction, diabetic and hypertensive patients may be screened by BNP and homocysteine together for more sensitive risk assesment of congestive heart failure.

**Key Words:** BNP, Homocysteine, Heart failure, Echocardiography

## Kısa Özet

Çalışmamızda, BNP'nin homosistein seviyeleri ile korelasyonu araştırılmıştır. Toplam 43 hastada BNP ve homosistein değerleri ölçüldü. Hastaların % 44'ünün BNP değerleri 15 pg/mL'den düşük bulundu, bu hastaların homosistein seviyeleri 7.91 İmol/L'den düşüktü. Yüzde % 55'inin BNP değerleri ise 68.4 pg/mL'den büyük bulundu bu hastaların en düşük plazma homosistein değeri 8.84 İmol/L idi. BNP ve homosistein düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı.

## GİRİŞ

Tüm dünyada kardiyovasküler (KVH) hastalıkların, morbidite ve mortalite nedenleri arasında ilk sırada bulunduğu çok iyi bilinmektedir. Geçen yüzyıl başlarında kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranı tüm dünya için % 10 dan düşük olarak belirlenmişti [1]. Günümüzde enfeksiyon hastalıkları ve kazalar sonucunda gelişen mortalite oranlarının düşmesi, ayrıca obezite ve diyabet gibi KVH için risk faktörlerinin artması ile birlikte morbidite ve mortalite için ilk sırayı kardiyovasküler hastalıklar almıştır. Bu hastalık grubunun tedavisinde, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ve beta blokerlerin kullanıma girmesi ile de akut miyokard infarktüsü sonrası yaşam süresi artmış bunun sonucunda kalp yetersizliği görülme sıklığı da artmıştır [1]. Günümüzde acil servislere, göğüs ağrısı şikayeti ile gelen hastalardan alınan kan örnekleri, hızlı testlerle analiz edilmekte ve hastaların tedavileri kısa sürede gerçekleştirile-

1 Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı,

2 Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı,

3 Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

4 Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı,

bilmektedir. Hızla bakılabilen parametrelerden biri olan B tipi natriüretik peptid (BNP), özellikle kalp yetersizliğinde ayırıcı tanıda çok değerlidir.

Kalp, yaşam için vazgeçilmez bir pompa olmasının yanı sıra çok önemli bir endokrin organdır. Diğer fizyolojik sistemlerle birlikte çalışarak vücut sıvı hacminin regülasyonunda rol almakta ve yapısal olarak birbirine benzeyen peptid hormonlar sentezlenmektedir. Atriyal natriüretik peptid (ANP) ve BNP kalpten salgılanan iki hormondur. C-tipi olarak isimlendirilen natriüretik peptid (CNP) ise esas olarak vasküler endotelden salgılanmaktadır [1]. Natriüretik hormonların temel etkisi, kardiyovasküler sistemi hacim yüklenmesinden kurtararak homeostazı sağlamaktır.

BNP, özellikle ventriküllerde üretilir ve depolanmadan salınır. Düzenlenmesi ise gen düzeyinde yapılır [2]. BNP, ANP ile karşılaştırıldığında sol ventrikül disfonksiyonu ve kalp yetersizliği göstergesi olarak daha iyi bir öngörü ölçütüdür [3]. BNP'in yarı ömrü ANP'ye göre daha uzundur, ayrıca sol ventrikül tarafından hızlı ve stabil salınımı söz konusudur [3]. Plazma BNP düzeyleri ve sol ventrikül diyastol sonu basıncı arasında pozitif korelasyon bulunduğu bir çok çalışma ile kanıtlanmıştır [4].

Plazma homosistein seviyelerinin de kardiyovasküler morbidite ve mortalitede göz önüne alınması gereken bir risk faktörü olduğu bilinmektedir [5]. Yapılan son çalışmalar, miyokard infarktüsü hikayesi olmayan hastalarda konjestif kalp yetersizliği gelişiminde de hiperhomosisteineminin risk faktörü olarak kabul edilmesi gerektiğini göstermiştir [6]. Hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda, hiperhomosisteineminin, sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyak fibrosis ile birlikteliği gösterilmiştir [7,8]. Framingham çalışmasında ekokardiyografik olarak yapılan ölçümler, plazma homosistein seviyeleri ile karşılaştırılmış ve sonuç olarak plazma homosistein seviyelerinin özellikle kadınlarda sol ventrikül kitlesi ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir [9].

Çalışmamızda, konjestif kalp yetersizliğini gösteren bir parametre olarak kabul edilen BNP ve kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü kabul edilen plazma homosistein seviyeleri arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine Ekim 2004 ve Mayıs 2005 tarihleri arasında başvuran konjestif kalp yetersizliği olan 7 (3 kadın, 4 erkek), geçirilmiş miyokard infarktüsü ve konjestif kalp yetersizliği öyküsü olmayan 19 erkek, 17 kadın olmak üzere, 53-66 yaşları arasında toplam 43 hasta dahil edildi. Hastalar çalışma hakkında yazılı olarak bilgilendirildi ve onayları alındı.

Serum kreatinin değerleri 2.5 mg/dL'nin üzerinde olan hastalarla, diyabetik hastalar, ayrıca transtorasik ekokardiyografide önemli derecede kapak hastalığı tespit edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların ekokardiyografik değerlendirmeleri ve laboratuvar testleri aynı günde yapıldı.

Ekokardiyografi için Vingmed 725 Ultrasonografi cihazı kullanıldı. 2.5 mHz'lik mekanik prob ile sol lateral dekübitüs pozisyonunda incelemeler gerçekleştirildi. Ekokardiyografik ölçümler, Amerikan Ekokardiyografi Birliğinin belirlediği ölçüm kriterleri göz önüne alınarak yapıldı. Parasternal uzun eksende "M-mode" ekokardiyografi ile sol ventrikül duvar kalınlıkları ve diyastol sonu ve sistol sonu çapı; "B-Mode" parasternal uzun eksende sol atriyum çapı mm olarak ölçüldü. Ejeksiyon Fraksiyonu Simpson metodu ile hesaplandı. Ejeksiyon Fraksiyonu için % 55 sınıır değer olarak kabul edildi. Doppler ekokardiyografik ölçümler, apikal dört boşlukta örnek hacim mitral kapak uçlarına koyularak yapıldı. Transmitral erken ve geç diyastolik hızlar (cm/sn), deselerasyon zamanı (DT), eşhacimli gevşeme zamanı (İVRT) ms olarak ölçüldü. Kalp yetersizliği tespit edilen hastaların dışında tüm hastaların ejeksiyon fraksiyonu % 55'in üzerinde idi

Kan örnekleri, 12 saatlik açlık sonrası ön koldan standart kan alma işlemlerine uygun olarak etilendiamin tetraasetat (EDTA) içeren tüplere alındı. 15 dakika 3500 g'de santrifüjlenerek plazmalar ayrıldı ve çalışma gününe dek -20°C'de saklandı. Çalışma sabahı plazmalar eritilerek tekrar santrifüjlendi. Plazma BNP düzeyleri, Triage BNP kitleri (Biosite-ABD) kullanılarak floresan immünoassay yöntemi ile ölçüldü. Plazma homosistein düzeyleri ise floresan polarizasyon immünoassay yöntemi ile (IMX-Abbot-ABD) ölçüldü.

İstatistiksel analizler için iki yönlü ANOVA testi, ayrıca korelasyon analizleri için non-parametrik dağılım esas alınarak Spearman korelasyon testi uygulandı.

## BULGULAR

Toplam 43 hastadan 19'unun (% 44) Plazma BNP değerleri 15 pg/mL'den düşük bulundu ve bu hastaların plazma homosistein seviyeleri 7.91 İmol/L'den düşüktü. 24 hastanın (% 55) plazma BNP değerleri ise 68.4 pg/mL'den büyük bulundu bu hastaların en düşük plazma homosistein değeri 8.84 İmol/L idi. İstatistiksel olarak yapılan korelasyon analizlerinde BNP ve homosistein düzeyleri arasında güçlü pozitif korelasyon saptandı ( $r = 0.92$ ,  $p < 0.001$ , güven aralığı 0.86-0.95). Konjestif kalp yetersizliği tanısı almış hastaların BNP ve Homosistein değerleri tablo 1'de gösterilmiştir. Geçirilmiş miyokard infarktüsü ve konjestif kalp yetersizliği öyküsü olmayan kadın ve erkek hastaların BNP ve homosistein seviyeleri sırasıyla tablo 2 ve 3'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Konjestif kalp yetersizliği tanısı almış hastaların BNP ve Homosistein değerleri

Hasta No	BNP (pg/mL)	Homosistein (mmol/L)
3	284	12,97
9	238	11,41
14	507	16,59
23	308	11,42
36	447	16,61
38	402	13,52
42	403	12,42

Tablo 2. Geçirilmiş miyokard infarktüsü ve konjestif kalp yetersizliği öyküsü olmayan kadın hastaların BNP ve homosistein seviyeleri

Hasta No	BNP (pg/mL)	Homosistein (mmol/L)
2	234	11,29
6	217	10,79
7	5,9	6,80
11	8,9	6,53
16	5	6,80
17	5	6,79
18	5	6,52
21	5,9	7,53
22	227	10,93
25	76,3	8,84
26	147	11,32
27	5	7,74
31	15	7,25
32	111	9,71
33	5	6,45
35	140	9,72
40	165	11,25

Kadın ve erkek hastalarımız arasında BNP ve homosistein değerleri açısından fark yoktu. Tüm hastaların serum BUN ve kreatinin seviyeleri fizyolojik sınırlarda idi. Plazma BNP için, 100 pg/mL 'nin üzerinde değerleri bulunan hastaların, klinik bulguları olmasa da konjestif kalp yetersizliği açısından değerlendirilmesi gerektiği bilinmektedir [10]. Hastalarımızdan plazma BNP düzeyleri 100pg/mL'nin üzerinde tespit edilen ancak daha önce konjestif kalp yetersizliği tanısı almamış 11 hastamızın ekokardiyografik değerlendirmelerinde sol ventrikül diyastolik işlevlerde bozulma tespit edilmiştir (Tablo 4). Bu hastalarda homosistein değerleri, BNP değerleri ile uyumlu olarak normal hastalara göre yüksek bulunmuştur. Plazma BNP değerleri 50 ile 100 pg/mL arasında çıkan 4 hastamızın birinde ekokardiyografik olarak sol ventrikül diyastolik işlevi normal sınırlarda tespit edilmiş, diğer üçünde ise diyastolik işlev bozukluğu gösteren ekokardiyografik parametrelerde sınır değerler elde edilmiştir (Tablo 5).

Tablo 3. Geçirilmiş miyokard infarktüsü ve konjestif kalp yetersizliği öyküsü olmayan erkek hastaların BNP ve homosistein seviyeleri

Hasta No	BNP (pg/mL)	Homosistein (mmol/L)
1	6,4	6,72
4	242	9,76
5	8,9	6,93
8	8,2	7,91
10	180	9,53
12	210	10,08
13	147	9,52
15	12,5	7,71
19	163	9,21
20	68,3	9,37
24	5	6,19
28	126	9,28
29	7,4	7,52
30	77	8,37
34	90	11,32
37	10,7	7,36
39	12,4	7,34
41	5	6,7
43	5,4	6,28

Tablo 4

Hasta No	Yaş (yıl)	EF (%)	Fonksiyonel Kapasite	DT (ms)	İVRT (ms)	E/A
2	59	65	II	270	130	0.76
6	63	70	I	260	120	0.71
10	60	60	II	210	170	0.58
12	62	65	II	220	130	0.53
13	65	65	I	310	130	0.61
22	62	60	I	340	170	0.55
26	54	65	I	270	130	0.58
28	67	60	II	300	120	0.73
32	66	55	II	300	140	0.72
35	64	70	II	260	120	0.57
40	63	65	I	240	140	0.62

BNP düzeyleri 100pg/ml'nin üzerinde olan ancak konjestif kalp yetersizliği bulguları olmayan hastaların, ekokardiyografik parametreleri. Deselerasyon zamanı (DT) > 220 ms, İzovolümetrik relaksasyon zamanı (İVRT) >110 ve E/A oranının <1 olması diyastolik fonksiyon bozukluğu lehine yorumlanmaktadır.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, konjestif kalp yetersizliği öyküsü olan ve olmayan hastalarda plazma BNP ve homosistein düzeyleri araştırılmış ve bu iki parametre arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Yapılan bir çok çalışmada, konjestif kalp yetersizliğinin erken dönemlerinde, daha klinik semptom-

Tablo 5

Hasta No	Yaş (yıl)	EF (%)	Fonksiyonel Kapasite	DT (ms)	İVRT (ms)	E/A
20	65	75	I	210	100	1,03
25	62	70	I	220	130	0.87
30	68	65	I	230	120	0.92
34	60	65	I	230	120	0.72

BNP düzeyleri 50-100pg/ml'nin arasında olan hastaların, eko-kardiyografik parametreleri. Deselerasyon zamanı (DT) > 220 ms, İzovolümetrik relaksasyon zamanı (İVRT) >110 ve E/A oranının <1 olması diyastolik fonksiyon bozukluğu lehine yorumlanmaktadır.

lar oluşmadan plazma BNP düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir [10,11].

BNP, ventrikül disfonksiyonu ve /veya hipertrofinin duyarlı bir tanı belirteçidir [11]. ANP ve BNP ayrı genler tarafından kodlanır, yapıları birbirine benzerlikler gösterir ve vücudumuzdaki diğer fizyolojik olarak aktif proteinler gibi öncüller şeklinde sentezlenirler. Natriüretik hormonların salınımı sıvı hacmi yüklenmesi ile tetiklenir [3]. Bu hormonların güçlü diüretik, natriüretik ve düz kas gevşetici etkileri bulunmaktadır. Ayrıca, sempatik sinir sistemi ve renin-angiotensin-aldosteron sisteminin güçlü doğal antagonisti oldukları bilinmektedir [3,12,13]. Ventriküler dilatasyon ve/veya artmış basınç, hacim yükünde artışa, dolayısı ile de kalp duvarlarında gerilmeyle sonuçlanmaktadır. Cevap olarak kan hacmi ve kan basıncını düşürmek için BNP'nin de dahil olduğu natriüretik sistem devreye girmektedir.

Çalışmamızda homosistein seviyelerinin BNP düzeyleriyle uyumlu çıkması BNP ve homosistein arasında neden-sonuç ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir. Homosistein, metiyonin ve sistein arasındaki metabolik yolda rol alan mikst bir aminoasittir. Metiyonin katabolizmasında bir çok B vitamini koenzim olarak görev yapmaktadır. Hafif hiperhomosisteinemi olan insan ve hayvanlarla yapılan son çalışmalarda, homosistein ve damar hastalığı ilişkisinin altında yatan mekanizmalar daha anlaşılır hale gelmiştir. Bu tür çalışmalarla, plazma yüksek homosistein düzeylerinin, hem damar duvarındaki endotel tabakasına hasar verdiği hem de pıhtılaşma sisteminde bozukluk yarattığı gösterilmiştir. Bu bulgulara göre hiperhomosisteineminin etki mekanizmaları çok-etkenli olarak kabul edilmektedir [14,15]. Yapılan deneysel çalışmalarda orta derece hiperhomosisteineminin miyokardiyumda kollajen artışı ve mi-

yosit hipertrofisi, ayrıca mast hücre infiltrasyonu sonucu sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğuna neden olabileceği gösterilmiştir [16]. Sağlıklı miyokardiyumda kardiyomiyositler ve tip I ve III fibriller kollajen bulunmaktadır [17-19]. Hipertansiyon ve kapak hastalıkları gibi patolojik durumlarda miyosit hipertrofisi ve kollajen konsantrasyonunda artış görülmektedir. Bu değişiklikler özellikle sol ventrikülde perivasküler ve interstisyel alanlarda düzensiz fibroz alanları oluşmasına neden olur. Durum ilerledikçe önce diyastolik işlevde daha sonra da miyokardiyumdaki kollajen konsantrasyonuna bağlı olarak sistolik işlevde bozulma meydana gelir [16]. Hiperhomosisteineminin kollajen metabolizmasında bozukluklara yol açtığı bilinmektedir [20,21]. Ayrıca homosisteinemiye bağlı damar hastalıklarının patolojisinde geliştiği bilinen endotel disfonksiyonu ve düz kas hücre proliferasyonunun da sol ventrikül işlev bozukluğuna yol açabileceği düşünülmektedir [21-23]. Çalışmamızda, BNP ve homosistein düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon, yukarıdaki bilgilerin de ışığında, uzun süreli hafif hiperhomosisteineminin ventrikül disfonksiyonuna ve sonuç olarak da yüksek BNP düzeylerine neden olduğu yönünde açıklanabilir.

Bu çalışmada incelenen hasta grubunda patolojisi olanlar ile olmayanlar arasında karar verme sınırı BNP ve homosistein için literatürde bilinen düzeylerden daha aşağıda bulunmuştur: Plazma BNP düzeylerinin 70 pg/mL'den yüksek saptanan hastalarda minimal olarak sol ventrikül diyastolik işlevinde bozulma ve yine aynı hastalarda plazma homosistein değerleri 9  $\mu$ mol/L'den yüksek tespit edilmiştir. Nitekim, son yıllarda yapılan çalışmalarda, özellikle homosistein için 12 mmol/L olarak bilinen sınırlar aşağıya çekildiğinde risk değerlendirmesinin daha duyarlı yapılacağı yönünde görüşler bildirilmiştir [11,24]. Çalışmamız 43 hastayla sınırlıdır. Bu değerlerin daha yüksek sayıda hastayla yapılan prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Günümüzde, asemptomatik ve sistolik sol ventrikül disfonksiyonu riski düşük popülasyonlarda, BNP tarama testi olarak kullanılmamaktadır. Homosistein ise orta yaş üzeri hasta grubunda bağımsız bir risk faktörü olarak check-up listelerinde yer almaktadır.

Çalışmamızın sonuçları, miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarla, diyabetik veya uzun süreli hipertansiyonu olan hastalar gibi yüksek risk grubundaki hastalarda, BNP ve homosistein düzeylerinin birlikte değerlendirilmesiyle, konjestif kalp yetersizliği riskinin daha güvenilir bir şekilde araştırılabileceğini düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. BNP consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring and therapeutic roles of natriuretic peptides Congestive heart failure. Semptembre.October 2004. 10(5), supp 3.
2. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puchendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. Clin Chem Lab Med 2001; 39:571-588
3. Clerico A, Lervasi G, Mariani G. Clinical relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. Horm Metab Res. 1999;31:487-498
4. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. Am Heart J.
5. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. JAMA 2002;288(16):2015-22
6. Vasan RS, Beiser A, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction. JAMA 2003; 289 (10):1251
7. Joseph J, Washington A, Joseph L, et al. Hyperhomocysteinemia leads to adverse cardiac remodeling in hypertensive rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002; 283(6): H2567-74
8. Miller A, Mujumdar V, Palmer L, et al. Reversal of endocardial endothelial dysfunction by folic acid in homocystinemic hypertensive rats. Am J Hypertens 2002;5(2 Pt 1):157-63
9. Sundstrom J, Sullivan L, Selhub J, Benjamin EJ, et al. Relations of plasma homocysteine to left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. Eur Heart J 2004;25:523-530
10. McDonagh TA, Robb SD, Mudoch DR, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. Lancet 1998; 351: 9-13
11. Rasouli ML, Nasir K, Blumenthal RS, Park R, Aziz DC, Budoff MJ. Plasma homocysteine predicts progression of atherosclerosis. Atherosclerosis 2005;181:159-165
12. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: a potential novel "white count" for congestive heart failure. J Card Fail. 2001;7:183-193
13. Boomama F, Van der Meiracker AH. Plasma A- and B-type natriuretic peptides: physiology, methodology and clinical use. Cardivasc Res. 2001;51:442-449
14. Selhub J: Homocysteine metabolism. Annu Rev Nutr 1999; 19:217-246
15. Gerdes VE, Hovinga HA, Ten Cate H, Macgillavry MR, Leijte A, et al: Homocysteine and markers of coagulation and endothelial cell activation. J Thromb Haemost 2004;2(3):445-451
16. Joseph J, Joseph L, Shekhawat N, Devi S, Wang J, et al. Hyperhomocysteinemia leads to pathological ventricular hypertrophy in normotensive rats. AJP-Heart 2003;285:679-686
17. Frank JS, Langer JA. The myocardial interstitium: its structure and its role in ionic exchange. J Cell Biol 1974; 60:586-601
18. Janicki JS, Brower GL. The role of myocardial fibrillar collagen in ventricular remodeling in hypertensive rats.
19. Zak R. Cell proliferation during cardiac growth. Am J Cardiol 1973; 31:211-219
20. Majors A, Ehrhart LA, Pezacka EH. Homocysteine as a risk factor for vascular disease: enhanced collagen production and accumulation by smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17:2074-2081
21. Tyagi SC, Smiley LM, Mujumdar VS, Clonts B, Parker JL. Reduction-oxidation (redox) and vascular tissue level of homocysteine in human coronary atherosclerotic lesions and role in extracellular matrix remodeling and vascular tone. Mol Cell Biochem 1998;181:107-116
22. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. J Clin Invest 1996; 98:5-7
23. Upchurch GB, Welch GN, Freedman JE, Loscalzo J. Homocysteine attenuates endothelial glutathione peroxidase and thereby potentiates peroxide-mediated cell injury. Circulation 1995; 92: I-228
24. Magliano DJ, Liew D, Ashton EL, Sundararajan V, McNeil JJ. Novel biomedical risk markers for cardiovascular disease. J Cardiovasc Risk 2003;10:41-55

## İletişim Adresi

Yrd. Doç. Dr. Fehime Benli Aksungar  
 Biyokimya Anabilim Dalı Maltepe Üniversitesi Tıp  
 Fakültesi Hastanesi  
 Atatürk Caddesi, Çam sokak, No 3/A  
 Maltepe, İstanbul  
 Tel: 0 (216) 399 9750/1026  
 Faks: 0 (216) 457 5979  
 GSM: 0 (532) 284 1418  
 E-mail: fehimebenli@gmail.com