

Hiperhomosisteinemide Biyokimyasal Mekanizmalar

Biochemical Mechanisms in Hyperhomocysteinemia

Ramazan Memişoğulları

Fatih Akçay

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum

ÖZET

Hiperhomosisteinemi kardiyovasküler hastalıklar için son zamanlarda tanımlanmış bağımsız bir risk faktörüdür. Hiperhomosisteinemide vasküler hasar mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen, serbest radikal üretimi ve lipid peroksidasyonunu artırarak, endotelial fonksiyonları, trombosit fonksiyonları veya pıhtılaşma sistemini bozarak, ve de adenosin üretiminde azalmaya neden olarak bu hasara yol açabilir.

Anahtar Sözcükler: Homosistein, lipid peroksidasyonu, pıhtılaşma, endotel, adenosin

ABSTRACT

Hyperhomocysteinemia is a recently recognized independent risk factor for cardiovascular diseases. Although the mechanism of vascular damage in hyperhomocysteinemia has not been completely understood, it may lead to this condition by increasing free radical production and lipid peroxidation, disturbing endothelial functions, thrombocyte functions, or coagulation system, and also causing a decrease in adenosine production.

Key Words: Homocysteine, lipid peroxidation, coagulation, endothelium, adenosine

GİRİŞ

Homosistein (Hcy), metiyonin metabolizmasında ara metabolit olarak oluşur. İlk defa de Vigneaud tarafından 1932 yılında tanımlanmıştır (1,2). Normal açlık plazma total Hcy konsantrasyonu (tHcy) 5-15 µmol/L olup, 15 µmol/L'den yüksek olmasına hiperhomosisteinemi (HH) denir (Tablo 1) (3-6). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, HH ile koroner, serebral ve periferik ateroskleroz, venöz tromboembolizm ve nöral tüp defektleri arasında bir ilişki olduğu gösteril-

miştir (2,5,6,7-15). Kardiyovasküler hastalıkların yaklaşık %50'sine hipertansiyon, yüksek kolesterol düzeyleri, sigara veya obezite gibi risk faktörleri eşlik etmektedir. İlave bir risk faktörü olarak da HH bildirilmiştir (6,13-16). Hcy düzeylerindeki sadece 5 µmol/L'lik bir artışın koroner kalp hastalığı ve serebral vasküler olay riskini %60-80 oranında arttırdığı belirtilmektedir (17).

Dolaşımdaki Hcy; ya redükte veya proteine bağlı olarak veya kendi kendisiyle birleşmiş şekilde homosistin olarak (Hcy'in üriner formu)

Tablo 1. Hiperhomosisteinemi dereceleri (3).

	Plazma Düzeyleri
Hafif Derecede Hiperhomosisteinemi	15-30 µmol/L
Orta Derecede Hiperhomosisteinemi	30-100 µmol/L
Ağır Derecede Hiperhomosisteinemi	100-500 µmol/L

ya da sistein gibi sülfhidril grubu içeren maddelerle birleşerek mikts disülfürler şeklinde bulunabilir (Tablo 2) (1,6,13).

Tablo 2. Plazma Hcy formları ve yüzde dağılımları (17).

İndirgenmiş (Redükte)	NH_3^+
1. Homosistein (%1)	$\text{OOC-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SH}$
Yükseltgenmiş (Okside)	NH_3^+
2. Proteine bağlı Homosistein (%80-90)	$\text{OOC-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$ Protein ——— S
3. Homosistin (%5-10)	NH_3^+ $\text{OOC-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$ $\text{OOC-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$ NH_3^+
4. Sistein- Homosistein mikts disülfür (%5-10)	NH_3^+ $\text{OOC-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$ $\text{OOC-CH-CH}_2\text{-S}$ NH_3^+

Fizyolojik durumlarda proteine bağlı olmayan ve böbrek tarafından filtre edilen Hcy reabsorbe edilerek oksidatif olarak katabolize edilir. Bu şekilde hemen hemen bütün Hcy, ya metiyonine remetile edilir ya da karbondioksit ve sülfata katabolize edilir. Hcy'in bu formlarının hiçbiri idrarda ölçülebilecek düzeylerde değildir.

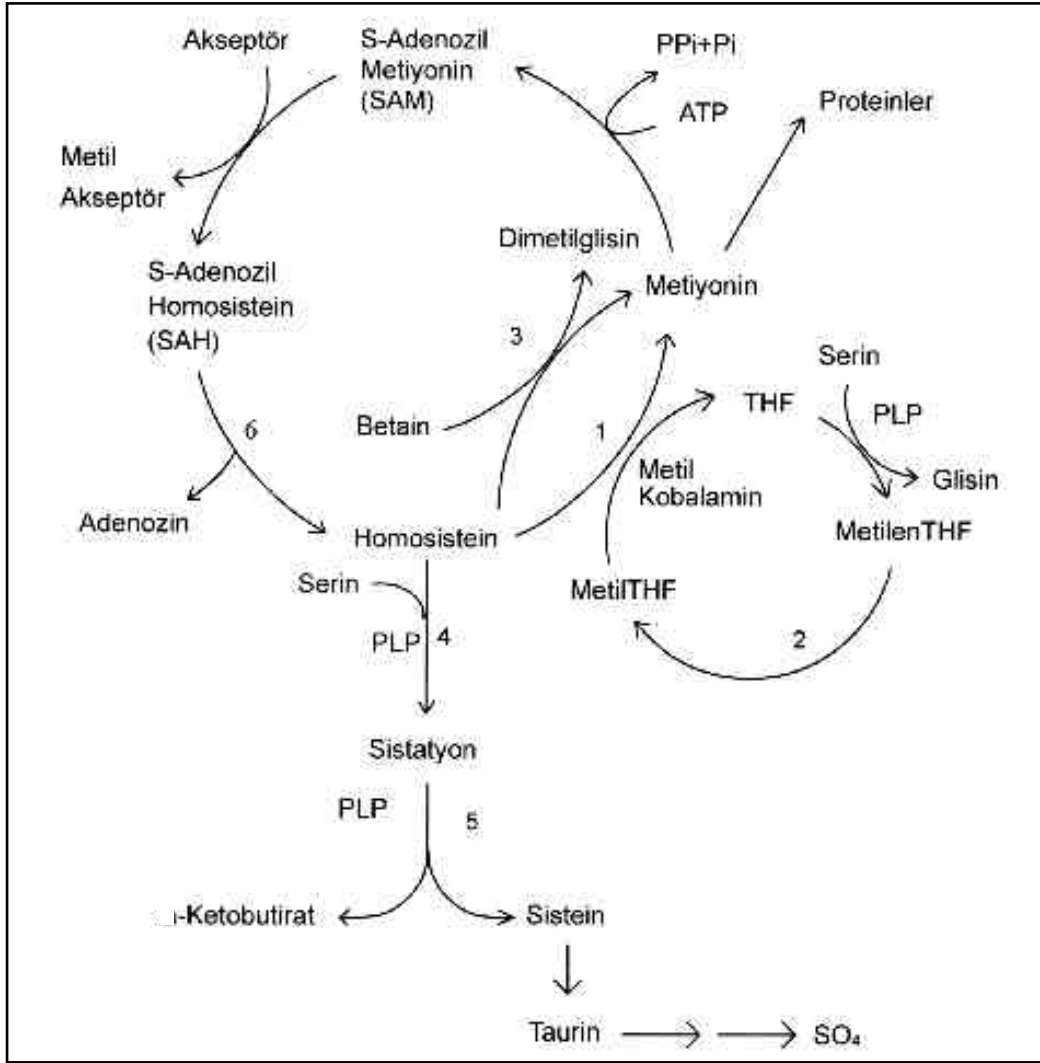
1969 yılında McCully, ilk olarak aterosklerotik damar hastalığı ile yüksek plazma Hcy düzeyi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. McCully, homosistinürisi olan ve plaz-

ma Hcy konsantrasyonu yük sek iki çocukta yaptığı otopside geniş arteriyel tromboz ve ateroskleroz belirtileri olduğunu rapor etmiştir. Bu gözlemler ışığında McCully, artmış plazma Hcy'inin aterosklerotik vasküler hastalığın sebebi olabileceğini ileri sürmüştür (4,5,7,18).

1992 yılına kadar HH'nin vasküler hastalığa neden olabileceğini düşündüren raporlar yayınlanırken, 1992 yılında "U.S. Physicians Health Study" çalışmasının sonuçları, HH'nin myokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olduğunu kesin olarak ortaya koymuştur (16).

HOMOSİSTEİN METABOLİZMASI

Şekil 1'de Hcy metabolizması şematik olarak gösterilmektedir. Remetilasyon ve trans-sülfürasyon Hcy metabolizmasının iki temel yoludur. Diyetle alınan metiyonin sürekli olarak S-Adenozil metiyonin (SAM) üzerinden Hcy'e dönüştürülür. SAM'ın metil grubu uzaklaştırılarak S-Adenozil homosistein (SAH)'e dönüştürülür. Sonra da SAH adenozin ve Hcy'e hidroliz olur (1,12-14). Metiyonin esansiyel bir amino asid olmasına rağmen, vücutta Hcy'in remetilasyonundan da elde edilir. Bu reaksiyon metiltetrahidrofolat homosistein metiltransferaz (metiyonin sentaz) tarafından katalize edilir ve metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi tarafından üretilen 5-Metiltetrahidrofolat (5MTHF)'a gereksinim duyar. B12 vitamininin bir formu olan metilkobalamin de kofaktör olarak görev yapar (3,7-10,19). Diğer bir minör remetilasyon reaksiyonu da karaciğerde ve nadiren böbrekte, vitaminleri kofaktör olarak kullanmayan betain-homosistein metiltransferaz enzimi tarafından katalize edilen bir reaksiyonla gerçekleşir. Hcy'in büyük kısmı remetile edilmez ve sistasyonin -sentaz (CBS) aracılığı ile serin ile sistasyonine katabolize edilir (20). CBS, piridoksal 5-fosfat (B₆ vitamini)'a bağımlı, Hcy metabolizmasında hız kısıtlayıcı noktada bulunan ve yaşla azalan bir enzimdir (1,12). Sistasyonin de, gamma-sistasyonaz ile sistein ve alfa-ketobütirata katabolize edilir.



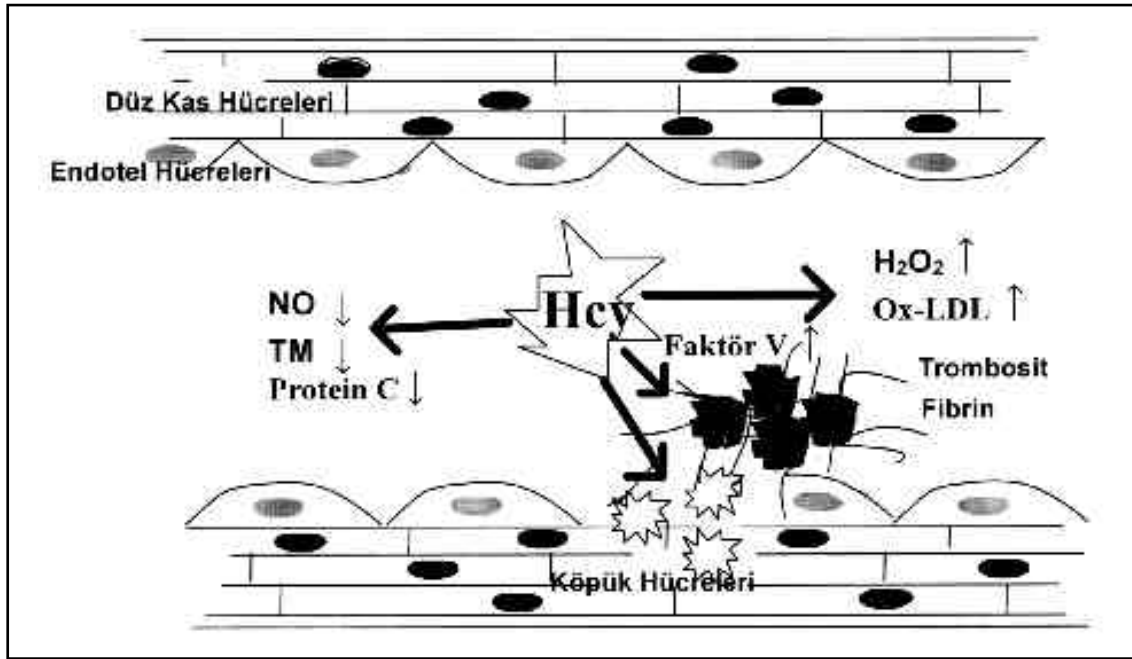
Şekil 1. Homosistein Metabolizması (7).

PLP: Pridoksal Fosfat (B6 Vitamini), THF: Tetrahidrofolat, Enzimler; 1: Metiltetrahidrofolat homosistein metiltransferaz (Metiyonin Sentaz), 2: Metiltetrahidrofolat Redüktaz, 3: Betain Homosistein Metiltransferaz, 4: Sistatyon Sentaz, 5: Gamma Sistatyonaz 6: SAH-Hidrolaz.

B₆ vitamini gamma-sistatyonazın da ko-faktörüdür. Hcy'i sisteine dönüştüren bu yol transsülfürasyon yolu olarak bilinir. Aşırı metiyonin varlığında CBS'in aktive edilmesi ve remetilasyonun inhibe edilmesi ile transsülfürasyon yolu aktive olur. Böylece metiyoninden sülfür ve karbonun net akışı sisteine yönelir. Böyle olunca da sülfat ve karbondioksite oksidatif olarak katabolize edilmiş olur (8). Metiyoninin eksik olduğu durumlarda ise remetilasyon yolu tercih edilir (7,8).

Endoteldeki aşırı Hcy proteinlere bağlanarak inaktive edilmezse, redükte Hcy taşıyıcı-

ları olarak adlandırılan taşıyıcılar aracılığı ile endotelden kana taşınır (Şekil 2). Yüksek oksijen varlığında ise Hcy okside formlarına dönüşür (21). Plazmada bulunan okside Hcy, redükte Hcy taşıyıcıları aracılığı ile direkt olarak endotel ya da kan hücrelerine taşınmaz. Böylece aşırı redükte Hcy'in hücreden uzaklaştırılması kolaylaştırılmış olur ve hücre içi Hcy düzeyleri artmamış olur. Daha sonra, okside Hcy taşıyıcılarıyla karaciğer ve böbreğe taşınır. Karaciğer ve böbrekte ise redükte forma geçerek ya remetilasyon veya transsülfürasyon yoluna girer (21).



Şekil 3. Homosisteinin vasküler hasar oluşturma mekanizmaları (24).

NO: Nitrik oksid TM: Trombomodülin Ox-LDL: Okside LDL.

Endotel Fonksiyon Bozukluğu

Hcy'in arterlerin yüzeyindeki endotel hücre hasarına yol açtığı ve endotel hücre fonksiyonlarını bozduğu düşünülmektedir. Normal bir endotelin fonksiyonları şunlardır: Vasküler tonus ve permeabiliteyi, koagülasyon ve fibrinoliz arasındaki dengeyi, subendotelial matriksin içeriğini, lökositlerin ekstravazasyonunu ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu düzenler (26). Orta derecede diyet-bağımlı HH'li bir hayvan modelinde, aortun dilatasyonu, arterlerin genişlemiş reaktif hiperemisi ve hipertansiyon ile karakterize olan, hiperpulsatil arterli 'Mega arter Sendromu' geliştiği gösterilmiştir. Arteriyel düz kas hücrelerinin hipertrofisi yanı sıra, majör elastik lamina dislokasyonları da gözlenmiştir. HH'a bağlı vasküler değişiklikler, elastik bileşenin hasarlanmasına yol açar. Böylece yükselmiş Hcy'in vasküler düz kas hücre proliferasyonunu kolaylaştırabileceği ve elastik bileşeni hasarlandırabileceği gösterilmiştir (27). Bellamy ve ark. (28) oral metiyonin yüklemesi öncesi ve sonrası sağlıklı insanlarda endotel fonksiyonunu değerlendirmişler ve 100 mg/kg metiyonin yüklen-

mesinden sonra plazma tHcy düzeyi 7.9 $\mu\text{mol/L}$ olan bazal değerden 23.1 $\mu\text{mol/L}$ (4 saat sonra)'ye yükselmiştir. Bu HH durumunun benzer hiperemik kan akımına rağmen akım bağımlı brachial arter dilatasyonunu azalttığını belirtmişlerdir. Normalde akım arttıkça arterde dilatasyon olur. Ancak HH bu dilatasyon artışını engellemektedir. Bu değişmiş vazodilatasyon (kasılma değil) kan basıncını artırabilir ve endotel hücrelerinde fiziksel hasara yol açabilir.

De Jong ve ark. (26) hafif HH'li genç vasküler hastalarda yaptıkları çalışmada akım ilişkili brachial arter vazodilatasyonun metiyonin yüklemesi sonrası plazma Hcy düzeylerindeki artış ile ters ilişkili olduğunu vurgulamaktadırlar. Fakat bu vazodilatasyonun açlık Hcy düzeyleriyle ilişkili olmadığını da belirtmektedirler. Bu durum, aşırı Hcy'i metabolize etme hızında bir azalmayı veya artmış metiyonin ile tetiklenen remetilasyon/transsülfürasyon ile ilgili problemleri gösterir. Akım ilişkili brachial arter dilatasyonu, endotel bağımlı vazodilatasyonu yansıtır. Bu dilatasyon, nitrik oksid sentaz (NOS) inhibitörleri aracılığı ile bloke edilebilmiştir. Böy-

lece bu dilatasyonun nitrik oksid (NO) aktivitesine bağlı olabileceği akla gelmektedir. Bu gözlemlerden hareketle, endotel bağımlı vazodilatasyondaki bozukluğun, NO'ın etkisi ve/veya azalmış bir üretim yüzünden olabileceği bildirilmiştir (26). Yapılan başka bir çalışmada, HH'li hayvan ve insanların yeterli miktarda NO üretemeyen endotele sahip oldukları belirtilmektedir. Hcy'in NOS'ı inhibe ederek ve böylece NO düzeyini azaltarak endotel bağımlı vazodilatasyonu engellediği düşünülmektedir (29). Normal endotel hücrelerinin NO üreterek Hcy'i detoksifiye ettikleri belirtilmektedir. NO, oksijen varlığında S-nitroso-homosistein oluşturmak üzere Hcy ile birleşir. Hcy'in sülfhidril gruplarının nitrozilasyonu, sülfhidril-bağımlı H₂O₂ oluşumunu inhibe etmektedir. S-nitroso-homosistein aynı zamanda güçlü bir trombosit inhibitörü ve vazodilatatördür (30).

Özetleyecek olursak Hcy endotel fonksiyonunu bozmaktadır. Bunu da muhtemelen NOS'ı inhibe ederek, dolayısıyla NO düzeyini azaltarak yapmaktadır. Böylece S-nitroso-homosistein oluşumu azalacak, Hcy detoksifiye edilmeyecek ve toksik etkilerini gösterecektir.

Pıhtılaşma Faktörlerindeki Değişiklikler

HH pıhtılaşma yolunun çeşitli basamaklarını etkileyerek ve doğal antikoagulanların etkisini inhibe ederek pıhtılaşmaya meyil oluşturur. Yükselmiş Hcy düzeyleri, endotel hücreleri yüzeyindeki trombin reseptörü trombo-modülünün aktivitesinin azalması ile protein C aktivasyonunu inhibe etmekte ve endotel tarafından heparan sülfatın ekspresyonunun baskılanmasına ve antitrombin III aktivitesinin azalmasına yol açmaktadır. Lentz ve Sadler (31) hiperhomosisteinemi insan umbilikal kord endotel hücrelerinde von Willebrand faktör üretiminin azalmış olduğunu göstermiştir. Tüm bu etkiler trombin oluşumunu kolaylaştırmakta ve protrombotik bir çevre oluşturmaktadır (32). Ayrıca Hcy'in endotel hücrelerinde doku faktörünün aktivitesini arttırdığı, doku plazminojen aktiva-

törünün reseptörüne (annexin II) bağlanmasını azalttığı ve endotel hücrelerinde koagülasyon faktör V'in aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (33). Ayrıca Midorikava ve ark. (33) HH'de annexin II bağlanmasının azalması ve plazminojen aktivatör inhibitörünün artması ile fibrinolitik aktivitenin azaldığını da belirtmektedir. Azalmış annexin II bağlanması, düz kas hücre proliferasyonunu başlatan trombinin üretimini kolaylaştırabilir (34). Harpel ve ark. (35) Hcy'in, lipoprotein(a)'nın fibrine affinitesini arttırdığını belirtmişlerdir. Lipoprotein(a) yapısal olarak plazminojene homologdur ve fibrin içeren moleküller ve hücrelerin bağlanma bölgeleri için plazminojenle yarışarak fibrinolitik etkilenebilir. Bu gözlemler, artmış Hcy'in bir prokoagultuar durumu içermesi nedeniyle aterosklerotik olabileceğini göstermiştir.

Trombosit Adezyon Anormallikleri

HH, artmış trombosit aktivasyonu ve adezyonu aracılığı ile de tromboz oluşumuna yol açabilir (36). Harker ve ark. (37), subendotelial matriksin, Hcy bağımlı endotel hasarına maruz kaldığını ve bu durumun ileride trombosit aktivasyonuna yol açtığını belirtmektedirler. Lentz ve ark. (29) maymunlarda yaptıkları diyet bağımlı HH'nin in vivo olarak vazomotor düzenlemenin bozulmasına ve in vitro olarak endotelin antitrombotik fonksiyonunun bozulmasına yol açtığını göstermişlerdir. Ayrıca Wang ve ark. (38) Hcy'e maruz kalan endotel hücrelerinde trombosit agregasyonunu inhibe eden prostasiklin üretiminin yetersiz olduğunu belirtmektedirler.

Adenozin Üretiminde Azalma

Hcy metabolizmasında rol alan enzimlerden sadece SAH (metin içinde ilk geçtiği yerde açık olarak yazılmalı, daha sonra kısaltma kullanılmalı) hidrolaz iki yönlü fonksiyon gösterebilir (23). HH durumunda SAH hidrolaz geriye doğru fonksiyon göstererek Hcy ve adenozinin birleşmesiyle SAH'i oluştururken ortamdaki adenozin konsantrasyonu

azalacaktır (23,39). Adenozin vücutta iki yolla oluşmaktadır. Birincisi ve en önemli yukarıda da sözedilen SAH'in hidrolizi yoldur (Şekil 1). İkinci yol ise 5'-nükleotidaz ile AMP'nin hidrolizidir. Adenozin güçlü bir kalp-damar koruyucu madde olduğu için plazma konsantrasyonundaki bir azalma koruyucu etkileri ortadan kaldırarak vasküler hasara yol açacaktır (23).

Adenozinin vasküler koruyucu etkilerine göz atacak olursak 5 önemli etkisini görürüz.

1. Vasküler tonüs üzerine direkt ve indirekt etkileri vardır. Direkt olarak vazodilatasyon yapar. İndirekt olarak ise renin salınımını inhibe ederek anjiotensin II ve norepinefrin gibi güçlü vazokonstriktörlerin sentezini bloke ederek etki gösterir (23,40).
2. Adenozin negatif inotrop, kronotrop ve dro-notrop etki göstererek kalbi korur (23).
3. Adenozin trombosit agregasyonunu güçlü bir şekilde inhibe eder (23,41).
4. Adenozin önemli bir antienflamatuar ajandır (42). Nötrofillerin aktivasyonunu inhibe eder ve nötrofiller aracılığı ile oluşan endotel hasarına karşı damarları korur. Makrofaj ve monositlerde TNF- üretimini inhibe eder (43). Ayrıca nötrofillerde lökötrien sentezini ve arasıdonik asid salınımını baskılar (44).
5. Adenozin, vasküler hücre proliferasyonunun ve ölümünün düzenlenmesinde önemli rol oynar (45).

Adenozinin bütün bu etkileri aterosklerotik ve vazooklüziv hastalıklara karşı güçlü endojen bir koruyucu olarak rol almasını sağlar. HH'de azalmış bir plazma ve intersiyel adenozin konsantrasyonu vasküler hastalığa anlamlı derecede katkıda bulunur.

SONUÇ

Kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olan HH'nin biyokimyasal etki mekanizması sadece tek mekanizmayla açıklanamaz. Pek çok me kanizmanın bu süreçte

rol aldığı son zamanlarda yapılmış çalışmalarda ortaya konulmuştur. Hcy'in vasküler hasar oluşturma mekanizmaları şunlardır:

- Hcy'in sülfhidril gruplarının oksidasyonu sırasında, oluşan süperoksid ve H₂O₂ radikallerinin LDL oksidasyonuna ve lipid peroksidasyonuna yol açması veya direkt olarak endotele hasar vermesi,
- Endotel fonksiyonlarını bozarak endotel bağımlı vazodilatasyonu engellemesi, NOS ve NO'ı inhibe etmesi,
- Trombomodülün aktivitesini inhibe ederek protein C aktivasyonunu azaltması,
- Pıhtılaşma faktörlerini (özellikle de faktör V'i) aktive etmesi,
- Lipoprotein(a)'nın fibrine affinitesini artırması,
- Trombosit aktivasyonuna neden olması
- Endotelin antitrombotik fonksiyonunu bozması
- HH'de, kalp ve damar sistemi üzerine koruyucu etkileri olan adenozinin azalması.

KAYNAKLAR

1. Finkelstain JD. Homocysteine: A history in progress. Nutr Rev 2000; 58: 193-204.
2. Erol MK, Keleş MS, Açikel M, Kocatürk H, Memişoğulları R, Bozkurt E, Gürlertop Y, Karakelleoğlu Ş. Akut koroner sendromda plazma homosistein düzeyi ile iskemik miyokardiyal hasarın ilişkisi. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2001; 29 (Özel ek): SB 74.
3. Prasad K. Homocysteine, a risk factor for cardiovascular disease. Int J Angiol 1999; 8: 76-86.
4. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. New Eng J Med 1998; 338: 1042-1050.
5. Cook JW, Taylor LM, Orloff SL, Landry GJ, Moneta GL, Porter JM. Homocysteine and arterial disease-Experimental mechanisms. Vascular Pharmacology 2002; 38: 293-300.
6. Das UN. Folic acid says NO to vascular disease. Nutrition 2003; 19: 686-692.
7. Stamm EB, Reynolds RD. Plasma total homocyst(e)ine may not be the most appropriate index for cardiovascular disease risk. J Nutr 1999; 129: 1927-1930.
8. Miner SES, Evrovsky J, Cole DEC. Clinical chemistry and molecular biology of homocysteine metabolism: an update. Clin Biochem 1997; 30: 189-201.

9. Memişoğulları R. Plazma Homosistein düzeyleri ile tip 2 diyabet, komplikasyonları, kontrolü ve süresi arasındaki ilişkinin araştırılması. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Erzurum, 2003.
10. Rasmussen K, Moller J. Total homocysteine measurement in clinical practice. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 627-648.
11. Keleş MS, Baykal O, Memişoğulları R, Yazıcı A, Aslankurt M, Akçay F. Homocysteine and some biochemical analyte levels in patients with retinal vein occlusion. 17. Ulusal Biyokimya Kongresi, Kongre Özet Kitabı, 2002; P-95.
12. Banerjee R, Evande R, Kabil Ö, Ojha S, Taoka S. Reaction mechanism and regulation of cystathionine synthase. *Biochimica et Biophysica Acta* 2003; 1647: 30-35.
13. Taylor LM. Elevated plasma homocysteine as risk factor for peripheral arterial disease. *Seminars in Vascular Surgery* 2003; 16: 215-222.
14. Graham IM, O'Callaghan P. Vitamins, homocysteine and cardiovascular risk. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2002; 16: 383-389.
15. Maas R, Böger RH. Old and new cardiovascular risk factors: from unresolved issues to new opportunities. *Atherosclerosis Supplements* 2003; 4: 5-17.
16. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ulman D, Tishler PV, Hennekens CH. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in U.S. physicians. *JAMA* 1992; 268: 881-887.
17. Boushey CY, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995; 274: 1049-1057.
18. Temel İ, Özerol E. Homosistein metabolizma bozuklukları ve vasküler hastalıklarla ilişkisi. İnönü Üniversitesi Tıp fakültesi Dergisi 2002; 9: 149-157.
19. Schneede J, Refsum H, Ueland PM. Biological and environmental determinants of plasma homocysteine. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 263-79.
20. Okada E, Tohda G, Oida K, Kosaka S, Tada H, Takahashi S, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for coronary arteriosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 484-490.
21. Blom HJ. Consequences of homocysteine export and oxidation in the vascular system. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 227-232.
22. Gürsu MF, Baydaş G, Cıkim G, Canatan H. Insulin increases homocysteine levels in a dose-dependent manner in diabetic rats. *Arch Med Res* 2002; 33: 305-307.
23. Riksen NP, Rongen GA, Blom HJ, Russel FGM, Boers GHJ, Smits P. Potential role for adenosine in the pathogenesis of the vascular complications of hyperhomocysteinemia. *Cardiovascular Research* 2003; 59:271-276.
24. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996; 98: 5-7.
25. Andreotti F, Burzotta F, Manzoli A, Robinson K. Homocysteine and risk of cardiovascular disease. *J Thromb Thrombolys* 2000; 9: 13-21.
26. De Jong SC, van den Berg M, Rauwerda JA, Stehouwer CDA. Hyperhomocysteinemia and atherothrombotic disease. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24: 381-385.
27. Rolland PH, Friggi A, Barlatier A, Piquet P, Latrille V, Faye MM, et al. Hyperhomocysteinemia induced vascular damage in the minipig. Captopril-hydrochlorothiazide combination prevents elastic alterations. *Circulation* 1995; 91: 1161-1174.
28. Bellamy MB, McDowell IFW, 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.
29. 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.
30. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani LE, Mullins M, Singel D, Loscalzo J. Advers vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993; 91: 308-318.
31. Lentz SR, Sadler JE. Homocysteine inhibits von Willebrand factor processing and secretion by preventing transport from the endoplasmic reticulum. *Blood* 1993; 81: 683-689.
32. Rodgers GM, Cohn MT. Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood* 1990; 75: 895-901.
33. 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.
34. Fortin LJ, Genest J Jr. Measurement of homocyst(e)ine in the prediction of arteriosclerosis. *Clin Biochem* 1995; 28: 155-162.
35. Harpel PC, Chang VT, Borth W. Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein (a) to fibrin: a potential biochemical link between thrombosis, atherogenesis and sulfhydryl compound metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 10193-10197.
36. Dardik R, Varon D, Tamarin I, Zivelin A, Salomon O, Shenkman B, Savion N. Homocysteine and

- oxidized low-density lipoprotein enhance platelet adhesion to endothelial cells under flow conditions: distinct mechanisms of thrombogenic modulation. *Thromb Haemostasis* 2000; 83:338-344.
37. Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, Ross R. Homocystinemia. Vascular injury and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 1974; 291: 537-543.
38. Wang J, Dudman NPB, Wilcken DEL. Effect of homocysteine and related compounds on prostacyclin production by cultured vascular endothelial cells. *Thromb Haemostasis* 1993; 6: 1047-1052.
39. Chen YF, Li PL, Zou AP. Effect of hyperhomocysteinemia on plasma or tissue adenosine levels and renal function. *Circulation* 2002; 106:1275-1281.
40. Tabrizchi R, Bedi S. Pharmacology of adenosine receptors in the vasculature. *Pharmacol Ther* 2001; 91: 133-147.
41. Cristalli G, Vittori S, Thompson RD et al. Inhibition of platelet aggregation by adenosine receptor agonists. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1994; 346: 644-650.
42. Ohta A, Sitkovsky M. Role of G-protein-coupled receptors in down regulation of inflammation and protection from tissue damage. *Nature* 2001; 414: 916-920.
43. Sajjadi FG, Takabayashi K, Foster AC, Domingo RC, Firestein GS. Inhibition of TNF- α expression by adenosine: role of A₃ adenosine receptors. *J Immunol* 1996; 156: 3435-3442.
44. Flamand N, Boudreault S, Picard S et al. Adenosine, a potent natural suppressor of arachidonic acid release and leukotriene biosynthesis in human neutrophils. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 588-594.
45. Burnstock G. Purinergic signaling and vascular cell proliferation and death. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 364-373.

Yazışma adresi:

Dr. Fatih Akçay
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı
25240 ERZURUM
Tel : 0 442 236 12 12/1817-2393
Faks : 0 442 236 10 54
E-mail : fakcay32@hotmail.com
