

SİSTEMİK SKLEROZDA PLAZMA HOMOSİSTEİN
DÜZEYLERİ VE PULMONER BULGULARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

PLASMA HOMOCYSTEIN LEVELS AND EVALUATION
OF PULMONARY FUNCTIONS IN
SYSTEMIC SCLEROSIS

Dr. Şükran ERTEN^a,
Dr. Orhan KÜÇÜKŞAHİN^b,
Dr. Ali ŞAHİN^b,
Dr. Murat TURGAY^b

^aAtatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Romatoloji Bölümü,
ANKARA

^bAnkara Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Romatoloji Bilim Dalı
ANKARA

Yazışma Adresi / Correspondence:

Uz. Dr. Şükran Erten,
İç hastalıkları ve Romatoloji Uzmanı
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Romatoloji Bölümü, 06510 ANKARA
e-mail: sukranerten@yahoo.com

ÖZET: Sistemik skleroz, deri ve iç organ fibrozisi ve mikrovasküler hasar yanında immünolojik anormallikler ile karakterize, bir multisistem bağ dokusu hastalığıdır. Hastalığın klinik gidişatı ve organ tutulumu oldukça değişkendir. Akciğerlerde parankimal fibrozis ya da pulmoner hipertansiyon ile giden pulmoner tutulum sıklıkla karşımıza çıkar ve belirgin mortalite ve morbidite ile seyreder. Hiperhomosisteinemi, koroner, serebral ve periferik vasküler hastalıklar için modifiye edilebilir bağımsız bir risk faktörüdür. Biz de bu çalışmada, sistemik sklerozlu hastalarımızın genel özellikleri, akciğer tutulumları ile plazma homosistein düzeyleri ile homosisteinin akciğer tutulumu üzerine etkisini araştırdık.

Bu çalışmaya sistemik skleroz tanısı ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik İmmünoloji ve Romatoloji Bilim Dalı'na başvuran 29 hasta ile 16 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Toplam 29 hastanın 12'si (%41.6) sınırlı tutulumlu, 17'si (%58.6) diffüz tutulumlu idi. 29 hastanın 6'sında pulmoner tutulum saptanamazken, 14'ünde hafif-orta, 9'unda ileri-son dönem pulmoner tutulum saptandı. Hastalarla kontrol grubunun plazma homosistein ve kan yağları ile kolesterol düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Sistemik skleroz organ tutulumları, özellikle akciğer tutulumu ile giden, prognozu kötü olabilen bir romatizmal hastalıktır. Sistemik sklerozda hiperhomosisteinemi değişik mekanizmalarla hastalık gidişatını kötüleştiren bir faktör olabilir. Homosisteinin sistemik sklerozda akciğer tutulumu üzerine etkisini gösterecek prospektif geniş çaplı vaka kontrol çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Sistemik Skleroz, Organ Tutulumu, Hiperhomosisteinemi

ABSTRACT: Systemic sclerosis is a multisystem connective tissue disease, characterized by immunologic abnormalities besides the skin and internal organ fibrosis. The progress and organ involvement of the disease varies. Pulmonary involvement presenting as parenchymal disease of the lungs or pulmonary hypertension is frequently seen and causes severe morbidity and mortality. Hyperhomocysteinemia, is a independant modifiable risk factor for coronary, cerebral and peripheral vascular diseases. In the presenting study, we evaluated the general findings, lung involvement and plasma homocystein levels of systemic sclerosis patients.

This study included 29 patients attending to Ankara University Faculty of Medicine Department of Clinic Immunology and Rheumatology and 16 healthy control cases. Of 29 patients, 12 patients had limited and 17 patients have diffuse form of the disease. Of 29 patients, 6 patients had no pulmonary involvement, 14 patients had mild to moderate and 9 patients had severe or end-stage pulmonary involvement. There was no significant differences between plasma homocystein and cholesterol and triglyceride levels.

Systemic sclerosis is a multisystem disease that may affect the organs especially the lung with a worse prognosis. Hyperhomocysteinemia may worsen the disease prognosis with different mechanisms. Prospective case control studies with large sample size are needed to show the effect of homocysteine on lung involvement in systemic sclerosis.

Key words: systemic sclerosis, organ involvement, hyperhomocysteinemia

Turkish Medical Journal 2010;4(3):98-103

Sistemik sklerozis (skleroderma), deri ve iç organ fibrozisi ve mikrovasküler hasar yanında immünolojik anormallikler ile karakterize, bir multisistem bağ dokusu hastalığıdır¹. Hastalık bağ dokusunun kan damarlarında, deride, sinoviumda, iskelet kasında ve gastrointestinal sistem, akciğerler, kalp ve böbrekler gibi bazı iç organlarda inflamasyon, fibrozis ve dejeneratif değişikliklere yol açar. Patogeneizde vasküler disfonksiyon ve hasar, immün sistem aktivasyonu ve fibroblastlarca artmış kollajen sentezi önemli rol oynar.²

Hastalık cilt tutulumunun derecesine göre iki alt gruba ayrılır: sınırlı ve diffüz kutanöz form. Sınırlı tutulumda derideki kalınlaşma dirsek ve dizin distaline lokalizedir. Diffüz kutanöz formda dirsek ve dizin distali ile gövde derisi de tutulur.³

Hastalığın klinik gidişatı ve organ tutulumu oldukça değişkendir. Akciğerlerde parankimal fibrozis ya da pulmoner hipertansiyon ile giden pulmoner tutulum sıklıkla karşımıza çıkar ve belirgin mortalite ve morbidite ile seyreder. Akciğer fibrozisi diffüz formda sıklıkla görülürken, pulmoner hipertansiyon sınırlı formun uzun süreli bir komplikasyonudur. Pulmoner tutulum, bütün hastalarda gelişmemektedir ve geliştiğinde de klinik şiddeti değişkendir.²

Hiperhomosisteinemi, koroner, serebral ve periferik vasküler hastalıklar için modifiye edilebilir bağımsız bir risk faktörüdür. Esansiyel olmayan ve sülfür bulduran bu amino asit, arteriel tıkaçıcı hastalıkların gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Hiperhomosisteinemi, homosistein (Hs) metabolizmasında rol oynayan enzimlerdeki defektler veya vitamin alımındaki yetersizliğe bağlı olabilir. Orta düzeydeki hiperhomosisteinemi folat düzeyinin de düşük olduğu durumlarda aynı zamanda metilen-tetrahidrofolat redüktazı kodlayan gendeki (C677T) mutasyon sonucu olabilir.⁴

Hiperhomosisteinemi, değişik mekanizmalarla vasküler hasara neden olabilir. Endotele direkt toksite gösterebilir ve protein C, trombomodulin ve annexin 2 gibi doğal antikoagülanların fizyolojik trombozistansını bozabilir. Ayrıca, süperoksit radikalleri üreterek, oksidan enzimleri inhibe ederek ve arteriyel düz kas hücrelerinin düşük dansiteli lipoproteinleri okside etmesini destekleyerek oksidan bir ortamın ortaya çıkmasına neden olabilir.⁴ Sistemik sklerozda

oksidatif stresin hastalık patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir.⁵

Hs'in endotelin fonksiyonel özelliklerini ve vasküler bütünlüğünü değişik mekanizmalarla bozması, araştırmacıların Hs'in sistemik romatizmal hastalıklardaki kompleks hasar mekanizmalarındaki muhtemel rolünü araştırmaya yöneltmiştir

Biz de bu çalışmada, sistemik sklerozlu hastalarda plazma Hs düzeylerini belirlemeyi ve homosisteinin akciğer tutulumu üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya sistemik skleroz tanısı ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik İmmünoloji ve Romatoloji Bilim Dalı'na başvuran 29 hasta ile 16 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Hastaların 25'i kadın, 4'ü erkek, kontrol grubunun ise 14'ü kadın, 2'si erkekti. Hastaların tamamı American College of Rheumatology (ACR)'nin 1980 tanı kriterlerini⁶ taşıyordu. Diffüz ve sınırlı ayrımı LeRoy ve ark.'ına göre yapıldı⁷. Sistemik skleroz dışında diyabet, koroner arter hastalığı, hiperkolesterolemi gibi ek hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar vazodilatörler, siklofosamid, düşük doz prednizolon, asetil salisilik asit, proton pompa inhibitörü, d-penisilamin, kolşisin gibi ilaçlar kullanılmadılar.

Hastaların yazılı onayları alındıktan sonra fizik muayenesi yapıp tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, vitamin B12, folik asit düzeyleri, Hs düzeyleri için kanları alındı. Hs düzeyleri sıvı chromatografi ile HPLC (high performance liquid chromatography) metodu ile çalışıldı.

Ayrıca hastaların tümüne postero-anterior akciğer grafisi, elektrokardiogram (EKG), solunum fonksiyon testleri ile karbonmonoksit difüzyon testi (DLCO), yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi ve doppler ekokardiyografi yapıldı. Hastaların pulmoner tutulumu Medsger ve ark.'nın sınıflamasına göre yapıldı.⁸

İstatistik:

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmeleri

SPSS for windows 11.5 paket programında yapılmıştır. Değerlendirmelerde iki grubun ölçümle belirtilen parametrelerinin karşılaştırmasında parametrik varsayım sağlandığında Student's t testi, sağlanmadığında Mann-Whitney U testi, hastalık şiddetine göre değerlendirilmelerde parametrik varsayımlar sağlandığında Tek Yönlü Varyans Analizi, sağlanmadığında Kruskal Wallis Varyans Analizi, sayımla belirtilen parametrelerin karşılaştırmalarında Ki-Kare ve Fisher-Exact testi kullanılmıştır. Değişkenler arası ilişkilerin analizinde Spearman Rank Korelasyon Analizi kullanılmıştır.

Tanımlayıcı değerler olarak ölçümle belirtilen parametreler için Ort \pm SD, sayımla belirtilen parametreler için frekans ve yüzdeler şeklinde verilmiştir.

En küçük anlamlılık sınırı 0,05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Sistemik sklerozlu hastaların 25'i kadın (%86.2), 4'ü erkek (%23.8), yaş ortalaması 52.24 \pm 11.76 iken kontrol grubundaki bireylerin 14'ü kadın (%87.5), 2'si erkek (%12.5), yaş ortalaması 43.11 \pm 16.22 birbirine benzerdi (p>0.05). Toplam 29 hastanın 12'si (%41.6) sınırlı tutulumlu, 17'si (%58.6) diffüz tutulumlu idi. Hastaların ortalama hastalık süresi 7.5 yıl (1-34) idi.

Medsker sınıflamasına göre hastaların 6'sında akciğer tutulumu yok iken, 14 hastada hafif ya da orta derecede, 9 hastada ise ileri derecede veya son dönem akciğer tutulumu mevcuttu (tablo1).

Tablo 1. Sistemik sklerozlu 29 hastanın pulmoner bulguları

	hasta n(%)
Akciğer tutulumu	
Yok	6(%20.7)
Hafif-orta	14(%48.3)
Ağır-son dönem	9(%31)
Pulmoner hipertansiyon	
Yok	23(%79)
Var	6(%20.7)
Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi	
Normal	7
Aktif fibrozan alveolitis	18
Bal peteği görünümü	4
Forced vital kapasite(%)	94.59 \pm 19.55 (43-130)
Difüzyon kapasitesi(DLCO)(%)	64.62 \pm 22.17 (22-110)
Pulmoner Basınç(%)	20 \pm 10.57 (20-65)

Hastalarla kontrol grubunun plazma homosistein ve kan yağları ile kolesterol düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı(p>0.05) (tablo 2).

Beklendiği şekilde plazma homosistein düzeyi ile plazma vitamin B12 ve folik asit düzeyleri ters orantılı bulunmuştur (r= -0.431, p=0.045 ve r=-0.684, p<0.01). Yani vitamin B12 ve folik asit düzeyleri düşüğe plazma homosistein düzeyi yükselmektedir. Ancak vitamin B12 ve folik asit düzeyleri birbiriyle pozitif korelasyon göstermişlerdir (r=0.566, p=0.005).

Hastalarda plazma homosistein düzeyleri akciğer tutulumunun şiddeti, erken yada geç hastalık veya akciğer parankin tutulumu ile ilişkili değildi (p>0,005). (tablo 3,4,5)

FVC ile DLCO arasında da pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür (r =0.453, p=0.02). Bu da hastalarda karbonmonoksit difüzyon testindeki bozulmanın pulmoner hipertansiyondan çok interstisyel akciğer hastalığına bağlı olduğunu düşündürmektedir.

TARTIŞMA

Sistemik skleroz mikrodamarların etkilendiği vasküler bir hastalıktır. Sistemik sklerozun etyolojisi hala bilinmemektedir. Değişik faktörler arasında antiendotel antikolar, moleküler taklit mekanizması, mikromerizm fenomeni ve oksidatif stres suçlanmaktadır. Sistemik sklerozun vasküler tutulumu ve klinik gidişatı değişkenlik gösterebilir. Hafif veya şiddetli organ tutulumları ile giden bir hastalık şeklinde kendini gösterebilir. Hastalık şiddetinin değişmesinde rol oynayan faktörler tam olarak bilinmemektedir. ⁹

Tablo 2. Sistemik sklerozlu hastalarla kontrol grubunun ortalama plazma homosistein düzeyleri ve lipid parametrelerinin karşılaştırılması

	Sistemik skleroz (n=29)	kontrol (n=16)	p
Yaş	55.06±7.63	51.86±12.2	p>0.05
Cins(K/E)	25/4	14/2	p>0.05
Homosistein(µmol/l)	11.17±3.91	10.48±2.54	p>0.05
Tkolest(mg/dl)	184±38.7	199.93±35.3	p>0.05
HDL kolest(mg/dl)	42.37±15.72	40.07±7.9	p>0.05
LDL kolest(mg/dl)	116.74±30.84	131.79±29.67	p>0.05
VLDL kolest(mg/dl)	25.21±9.79	28.07±13.25	p>0.05
TG(mg/dl)	126.04±49.34	140.71±66.27	p>0.05

Hs: homosistein (5-14µmol/L), T kolest: total kolesterol (6-200 mg/dL), HDL kolest:High density lipoprotein kolesterol (40-80 mg/dL), LDL kolest:Low density lipoprotein kolesterol (<130 mg/dL), TG: Trigliserid (20-250 mg/dL)

Tablo 3. Sistemik sklerozlu hastaların plazma homosistein düzeylerinin akciğer tutulumunun şiddeti ile ilişkisinin karşılaştırılması

	tutulum yok(n=6)	hafif-orta(n=14)	şiddetli-son dönem(n=9)	p
Homosistein(µmol/l)	11.81±4.47	11.21±4	10.72±3.87	p>0.05
Tkolest (mg/dl)	182.2±48.03	188.15±39.39	180.11±36.62	p>0.05
HDL kolest (mg/dl)	50.8±19.9	41.15±14.09	39.44±15.83	p>0.05
LDL kolest (mg/dl)	111.2±39.62	120.54±31.17	114.33±28.26	p>0.05
VLDL kolest (mg/dl)	20.2±7.08	26.37±11.26	26.33±8.76	p>0.05
TG(mg/dl)	100.2±36	132.38±56.82	131.22 ±43.7	p>0.05

Hs: homosistein (5-14µmol/L), T kolest: total kolesterol (6-200 mg/dL), HDL kolest:High density lipoprotein kolesterol (40-80 mg/dL), LDL kolest:Low density lipoprotein kolesterol (<130 mg/dL), TG: Trigliserid (20-250 mg/dL)

Tablo 4. Erken ve geç hastalıkta plazma homosistein düzeyleri

	Sınırlı erken (<5 yıl) n=4	Sınırlı geç (>5yıl) n=8	Diffüz erken (<3 yıl) n=3	Diffüz geç (>3 yıl) n=14	p
Homosistein(µmol/l)	13.9±2.1	10.3±4.54	9.4±3.4	11.5±3.9	p>0.05

Hs: homosistein (5-14µmol/L)

Tablo 5. Akciğer parankim tutulumu ile plazma homosistein düzeyleri ilişkisi

	Parankim tutulumu yok	Aktif fibroz alan alveolit	Son dönem fibrozis	p
Homosistein(µmol/l)	12.1±3.9	11.4±3.9	8.8±4	p>0.05

Hs: homosistein (5-14µmol/L)

Hastalığın klinik göstergeleri ve organ tutumları değişkenlik gösterebilir. Akciğer fibrozu ve pulmoner hipertansiyon ile seyreden akciğer tutulumu ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Akciğer fibrozu diffüz hastalıkta daha sık görülmektedir, pulmoner hipertansiyon ise sınırlı formun uzun süreli bir komplikasyonudur. Hastaların bir kısmında akciğer tutulumu gelişmektedir.²

Sistemik sklerozda akciğer tutulumunu göstermede DLCO ilk ve en duyarlı metoddur. Pulmoner fibrozis veya pulmoner hipertansiyonda DLCO bozulabilir ve DLCO'da izole azalma akciğerde mikroanjyopatiyle ilişkilidir. Hastalarımızda akciğer fibrozunun ölçü-

tü olan FVC, DLCO ile anlamlı bir şekilde ilişkilidir. DLCO erken pulmoner fibroz ve/veya pulmoner hipertansiyonun iyi bir göstergesidir. DLCO interstisyel akciğer hastalığı veya pulmoner hipertansiyona bağlı olarak azalırken, FVC sadece interstisyel akciğer hastalığına bağlı olarak azalır. Ayrıca akciğer fibrozu pulmoner hipertansiyon gelişimi için bir risk faktörü de olabilir.³ Bu çalışmada FVC ve DLCO'nun yakın ilişkili olması difüzyon kapasitesindeki azalmanın pulmoner hipertansiyondan çok fibrozisden kaynaklanmasına bağlıdır.

Hs sülfür bulunduran esansiyel olmayan bir aminoasittir. Bu aminoasitin yüksek düzeylerde bulunma-

sı prokoagülabile duruma ve hızlanmış aterosklerozla ilişkilidir.¹⁰ Plazma Hs düzeyindeki artış makrovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür ve ayrıca küçük damar trombozları ile de ilişkilidir.⁹ Hs'in endotel üzerine toksik etki yaparak vasküler bozulma neden olduğu düşünülmektedir.¹⁰ Şiddetli homosisteinemi yapan genetik nedenler arasında 'cystathionine B-synthase' enzimidaki homozigot eksiklik en sık görülendir. Orta şiddette homosisteinemi yapan nedenler arasında MTHFR (N5 N10-methylene tetrahydrofolate reductase) enzimini kodlayan gendeki nokta mutasyonu önemlidir. Genetik olmayan nedenler arasında beslenme yetersizliği ve buna bağlı folat ve vitamin B12 eksikliği ile renal hastalık önemlidir.¹¹

Son zamanlarda değişik romatizmal hastalıklarda plazma Hs düzeylerini araştıran çeşitli çalışmalar vardır. Sistemik lupus eritematozusta yüksek plazma homosistein düzeyleri koroner arter hastalığı¹², inme¹³ ve arteriyel tromboz^{13,14} açısından risk faktörü olarak bulunmuştur. İlk olarak McCully, HS'in arteriyel tıkaçıcı lezyonların gelişiminde rol oynadığını belirtmiştir.¹⁵ Hafif hiperhomosisteinemi arteriyel vasküler hastalıkta değiştirilebilir risk faktörü olarak farkedilmiştir. Hs endotel hasarına neden olabilir. Bunda çeşitli mekanizmalar rol oynamaktadır. Hs endotel hücrelerine direkt toksik etki göstermektedir¹⁶ ve antikoagülan maddeler olan protein C ve trombomodulinin inaktive ederek

annexin II'nin doku plazminojen aktivatör bağlayıcı domainini bloke ederek^{17,18} normal endotelin trombozistan özelliğini bozabilmektedir. Ayrıca oksidatif stres yoluyla arteriyel düz kas hücrelerindeki düşük dansiteli lipoproteinleri okside ederek aterojeniteyi artırabilmektedir.¹⁹ Ayrıca, Hs endotel kültür hücrelerinde nitrik oksit üretimini bozmaktadır.²⁰

Doku iskemisi ve reperfüzyon şeklinde kendini gösteren Raynaud Fenomeni sırasında ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri endotel hasarına neden olabilir. Ayrıca serbest oksijen radikalleri otoantijenleri parçalayarak sklerodermada görülen otoantikörlerin üretimine neden olabilirler. Hiperhomosisteineminin reaktif oksijen türevleri üretme ve antioksidan enzimleri bozma yeteneği bu patojenik mekanizmaları daha da artırabilir.⁴

Caramaschi ve ark. 71 sistemik sklerozlu hastada yaptıkları bir çalışmada plazma Hs düzeylerinin akciğer tutulumu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.²

Çalışmamızda hastalığın nadir görülmesinden kaynaklanan vaka sayısının az olması Hs'in hastalık üzerindeki etkisini gösterememize neden olmuş olabilir. Homosisteinin sistemik sklerozda etkilerini ve akciğer tutulumu üzerine etkisini araştırmak için daha geniş hasta sayıları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Caramaschi P, Canestrini S, Martinelli N, et al. Scleroderma patients nailfold videocapillaroscopic patterns are associated with disease subset and disease severity. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(10):1566-9.
2. Caramaschi P, Martinelli N, Biasi D, et al. Homocysteine plasma concentration is related to lung impairment in scleroderma. *Journal of Rheumatology* 2003;30:298-304.
3. Cope KA, Solga SF, Hummers LK, Wigley FM, Diehl AM, Risby. Abnormal exhaled ethane concentrations in scleroderma. *Biomarkers* 2006; 11(1):70-84.
4. Caramaschi P, Volpe A, Canestrini S, et al. Correlation between homocysteine plasma levels and nailfold videocapillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2007;26(6):902-7.
5. Erten S, Turgay M. Sistemik Sklerozda Oksidatif Stres (Oxidative Stress in Systemic Sclerosis). *Turkish Medical Journal* 2010;4(2):90-97.
6. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis(scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90.
7. LeRoy EC, Black CM, Fleischmajer R. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1998;15:202-5.
8. Medsger TA Jr, Steen VD: Classification, prognosis. In systemic sclerosis. Edited by: Clements PJ, Furst DE. Baltimore, MD: Williams and Wilkins 1996,51-79.
9. Szamosi S, Csiki Z, Szomjak E, Szolnoki E, Szoke G, Szekanez Z, Szegedi G, Shoenfeld Y, Szucs G. Plasma homocysteine levels, the prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism and macrovascular disorders in systemic sclerosis: risk factors for accelerated macrovascular damage? *Clin Rev Allergy Immunol* 2009;36(2-3):145-9.
10. Levy Y, George J, Langevitz P, et al. Elevated homocysteine levels in patients with Raynaud's syndrome. *J Rheumatol* 1999;26(11):2383-5.
11. Marasini B, Casari S, Bestetti A, et al. Homocysteine concentration in primary and systemic sclerosis associated Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol.* 2000;27(11):2621-3.
12. Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus.* 2000;9(3):170-5.
13. Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, Nadeau MR, Selhub J, Rosenberg IH. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 1996;26;348(9035):1120-4.
14. Fijnheer R, Roest M, Haas FJ, De Groot PG, Derksen RH. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, antiphospholipid antibodies, and thromboembolic events in systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *J Rheumatol.* 1998;25(9):1737-42.
15. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol.* 1969;56(1):111-28.
16. 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(3):731-41.
17. Lentz SR, Sadler JE. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest.* 1991;88(6):1906-14.
18. Zhang F, Slungaard A, Vercellotti GM, Iadecola C. Superoxide-dependent cerebrovascular effects of homocysteine. *Am J Physiol.* 1998;274(6 Pt 2):R1704-11.
19. Heinecke JW, Rosen H, Suzuki LA, Chait A. The role of sulfur-containing amino acids in superoxide production and modification of low density lipoprotein by arterial smooth muscle cells. *J Biol Chem.* 1987 Jul 25;262(21):10098-103.
20. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani LE, Mullins M, Singel D, Loscalzo J. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest.* 1993;91(1):308-18.