Evaluation of oxidative stress and homocysteine level in patients with acute myocardial infarction: a case-control study

Masoomeh Boomi Ghoochane Atigh[1], Mohammad Malekaneh[2], Hamid Reza Mashreghi Moghadam[3], Gholamreza Anani Sarab[4]

Background and Aim: Along with the development of cardiac diagnostic procedures, new risk factors ,such as homocysteine role in cardiovascular disease, have been proposed. The aim of the present study was to evaluate the levels of homocysteine and total antioxidant capacity in patients with acute myocardial infarction compared with the control group.

Materials and Methods: A case-control study was conducted on 45 patients with myocardial infarction admitted to Vali-e-asr hospital in Birjand and 45 healthy people matched with the case group.Total antioxidant capacity applying FRAP method and homocysteine levels were measured using ELISA The obtained data was analyzed by means of SPSS software at the significant level $P < 0.05$.

Results: There was no statistically significant difference in terms of age, sex, body mass index, lipid profile and fasting blood glucose between two groups. Total antioxidant capacity in case and control groups, respectively 837.86±175.07 and 981.91±276.57 μmol/L and average level of homocysteine in the case and control groups, 15.77±8.09 and 12.19±6.75 respectively. Statistical analysis showed that the antioxidant capacity in the patient group was significantly lower than the control group ($P=0.004$) and no significant difference in the levels of homocysteine in both groups ($P = 0.11$).

Conclusion: The study showed that oxidative stress and low antioxidant capacity can be associated with the pathogenesis of MI; and more studies are required to confirm the relationship between homocysteine and cardiovascular disease.

Key Words: Oxidative stress, Homocysteine, Total Antioxidant Capacity, Stroke

Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2016; 23(2): 141-148.

Received: February 1, 2016 ***Accepted: May 31, 2016***

[1] *Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.*
[2] *Cellar and Molecular Sciences Research Centre, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.*
[3] *Atherosclerosis and Coronary Artery Research Centre, Birjand University of Medical Science, Birjand, Iran.*
[4] ***Corresponding Author;*** *Member of Hepatitis Research Centre, Department Immunohaematology, Birjand University of Medical Sciences, Genomic Research Center, Birjand, Iran. Email: ghansa@yahoo.com Tel: 05632440556*

مقاله اصیل پژوهشی

ارزیابی استرس اکسیداتیو و سطح هموسیستئین در بیماران مبتلا به سکته حاد قلبی: یک مطالعه مورد - شاهدی

معصومه بومی قوچان[1]، عتیق محمد ملکانه[2]، حمیدرضا مشرقی مقدم[3]، غلامرضا عنانی سراب[4]

چکیده

زمینه و هدف: همزمان با پیشرفت روش‌های تشخیصی بیماران قلبی، عوامل خطرزای جدید همچون هموسیستئین در ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی مطرح شده‌اند. هدف از این مطالعه، اندازه‌گیری سطوح هموسیستئین و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی در مبتلایان به سکته قلبی و مقایسه آن با افراد گروه شاهد بود.

روش تحقیق: مطالعه حاضر به‌صورت موردی- شاهدی بر روی 45 بیمار مبتلا به سکته حاد قلبی بستری در بیمارستان ولیعصر بیرجند و 45 فرد سالم انجام شد. افراد سالم از نظر سن، جنس، دیابت، فشار خون و دیس‌لیپیدمی با گروه بیمار همسان شدند. در این مطالعه، ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی به‌روش FRAP و سطوح هموسیستئین به‌روش الایزا اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و با کمک آزمون‌های آماری Kalmogorov– Smiranov، Mann Whitney و t-test در سطح معنی‌داری P<0/05 تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی گروه مورد و شاهد به‌ترتیب: 175/07±837/86 و 276/57±981/91 و میانگین سطح هموسیستئین افراد گروه مورد و شاهد به‌ترتیب: 8/09±15/77 و 6/75±12/91 میکرومول بر لیتر بود. نتایج نشان داد که ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی در گروه بیمار به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش داشت (P=0/004) و تفاوت قابل توجهی در سطح سرمی هموسیستئین در دو گروه وجود نداشت (P=0/11).

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد که استرس اکسیداتیو و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی پایین می‌تواند با پاتوژنز بیماری مرتبط باشد. به‌منظور تأیید ارتباط هموسیستئین و بیماری‌های قلبی- عروقی، به مطالعات بیشتر نیاز است.

واژه‌های کلیدی: استرس اکسیداتیو، هموسیستئین، ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی، سکته قلبی

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. 1395؛ 23 (2): 141-148.

دریافت: 1394/11/12 **پذیرش: 1395/03/11**

[1] گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

[2] مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

[3] مرکز تحقیقات آترواسکلروز و عروق کرونر، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

[4] نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات هپاتیت، گروه ایمونوهماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

آدرس: بیرجند- خیابان غفاری- دانشگاه علوم پزشکی بیرجند- دانشکده پیراپزشکی

تلفن: 056 32440556 پست الکترونیکی: ghansa@yahoo.com

مقدمه

مطابق آمار سازمان جهانی بهداشت انتظار می‌رود تا سال 2020 از هر ده مرگ در کشورهای در حال توسعه، هفت مرگ مربوط به بیماری‌های غیر واگیردار باشد. یکی از مهمترین بیماری‌های غیر واگیردار و عامل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان، بیماری‌های قلبی- عروقی است. تخمین زده می‌شود که تا سال 2030 تقریباً 23/6 میلیون نفر در اثر بیماری‌های قلبی- عروقی به‌خصوص سکته قلبی، جان خود را از دست خواهند داد. از عوامل خطرزای این بیماری‌ها می‌توان به مصرف سیگار، عدم فعالیت بدنی، فشار خون بالا، دیابت، دیس‌لیپیدمی، شیوه‌های نادرست زندگی و سندروم متابولیک اشاره کرد (1، 2).

علی‌رغم تمام تلاش‌های انجام‌شده در سال‌های اخیر برای شناسایی عوال مهم در بروز بیماری‌های قلبی- عروقی و پیشگیری از آنها به‌منظور کاهش مرگ و میر ناشی از این بیماری‌ها، نتایج هنوز در مورد بیمارانی که خطر بالایی برای ابتلا به این بیماری‌ها دارند، قانع‌کننده نمی‌باشد. به همین دلیل توجه پژوهشگران به تعیین عوامل خطرزای جدید و پیشگیری از آنها متمرکز شده است (3). عوامل زیادی در بروز بیماری‌های قلبی- عروقی نقش دارند؛ اما در سال‌های اخیر مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که هموسیستئین نقش مهمی را در انفارکتوس قلبی بازی می‌کند.

هموسیستئین یک اسید آمینه حدّ واسط غیر ضروری حاوی سولفور است که در مسیر تبدیل متیونین به سیستئین تولید می‌شود. مطالعات انجام‌شده در مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که سطوح بالای هموسیستئین می‌تواند منجر به افزایش استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد اندوتلیال و افزایش ترومبوژنیسیته و در نهایت افزایش آترواسکلروز شود (4). استرس اکسیداتیو القاشده توسط هموسیستئین باعث کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام(TAC)[1] در بیماران مبتلا به سکته قلبی می‌شود (5).

مطالعات متعدّد انجام‌شده نشان داده‌اند که سطوح بالای هموسیستئین پلاسما، مستقل از سایر عوامل خطرزا با بیماری‌های عروق کرونر همراه است (6-8). افزایش غلظت پلاسمایی هموسیستئین می‌تواند به‌دلیل نقایص ژنتیکی در آنزیم‌های دخیل در مسیر متابولیسمی هموسیستئین، کمبودهای تغذیه‌ای در ویتامین‌ها به‌عنوان کوفاکتور آنزیم‌های فوق و عوامل دیگر مانند مصرف مواد مخدر و برخی شرایط بالینی رخ دهد (8). براساس مطالعات انجام‌شده، محدوده طبیعی هموسیستئین تام در پلاسمای افراد سالم 15-5 میکرومول بر لیتر می‌باشد (9). افزایش 5 میکرومول در لیتر در سطح هموسیستئین تام در بالغین، با افزایش 50درصدی خطر سکته و افزایش 30درصدی بیماری‌های ایسکمیک همراه است (10).

از آنجایی که زمینه ژنتیکی و وضعیت تغذیه در جمعیت‌های مختلف متفاوت است، تعیین سطوح هموسیستئین در جمعیت‌های مختلف ضروری به نظر می‌رسد (11)؛ از این رو به‌منظور بررسی سطوح هموسیستئین و ارزیابی استرس اکسیداتیو به‌وسیله اندازه‌گیری ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی در بیماران مبتلا به سکته قلبی در جمعیت شهرستان بیرجند، این مطالعه موردی-شاهدی طراحی گردید.

روش تحقیق

این مطالعه به‌صورت موردی- شاهدی در سال 94-1393 در شهرستان بیرجند صورت گرفت. حجم نمونه شامل 45 بیمار مبتلا به سکته حاد قلبی و 45 فرد سالم بود. افراد گروه مورد، از بیماران مبتلا به سکته قلبی، در محدوده سنی 45-35 سال که با تشخیص سکته قلبی حاد، در بخش‌های قلب و مراقبت‌های ویژه بیمارستان ولیعصر (عج) شهر بیرجند بستری بودند و برای شرکت در مطالعه تمایل داشتند، به روش سرشماری انتخاب شدند. نداشتن بیماری مزمن از جمله سرطان از دیگر شرایط ورود به مطالعه برای افراد گروه مورد بود. بیماری افراد بر اساس شرح الکتروکاردیوگرام و تغییرات

[1] *Total Antioxidant Capacity*

سطح آنزیمی تأیید شد.

گروه شاهد از افراد سالم که با گروه مورد از نظر سن و جنس، دیابت، فشارخون و دیس‌لیپیدمی همسانی داشتند، بر اساس نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند. شرایط ورود به مطالعه در این گروه شامل: نداشتن هر گونه بیماری التهابی، عفونی و سایر بیماری‌های مزمن و نداشتن بیماری قلبی و عروقی یا شواهد کلینیکی و آزمایشگاهی به نفع بیماری‌های قلبی بود.

روش کار بدین صورت بود که 5 سی‌سی نمونه خون ناشتا (8 تا 12 ساعت) در عرض حداکثر 24 ساعت پس از بستری‌شدن (بدو ورود در صورت ناشتایی و یا بعد از رعایت ناشتایی) از بیماران گروه مورد گرفته شد. خونگیری در گروه شاهد نیز همانند گروه مورد در شرایط ناشتا انجام شد. سپس با استفاده از سانتریفیوژ با دور 3000g در دقیقه به مدت 5دقیقه سرم آنها جدا گردید و بخشی از سرم به‌منظور اندازه‌گیری ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی و هموسیستئین در دمای 20- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد تا 45 بیمار مورد نظر کامل شوند. باقیمانده سرم برای اندازه‌گیری سایر فاکتورها مانند قند خون و پروفایل لیپیدی، مورد استفاده قرار گرفت.

داده‌های مربوط به اطلاعات دموگرافیک بیماران از پرونده پزشکی آنها استخراج و در قالب یک پرسشنامه جمع‌آوری شد. ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی نمونه‌ها با روش FRAP مورد ارزیابی قرار گرفت. در این روش توانایی نمونه در احیای یون‌های فریک به فرو سنجیده می‌شود. Fe^{2+} می‌تواند با TPTZ کمپلکس بنفش رنگ ایجاد نماید که در طول موج 593 نانومتر قابل اندازه‌گیری می‌باشد (12). برای اندازه‌گیری هموسیستئین سرم، از کیت تجاری AXISR Homocysteine EIA (ساخت کشور انگلستان) که از شرکت هورمون آزما خریداری شد، به‌روش الایزا استفاده شد.

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام شد. برای بررسی نرمال‌بودن داده‌ها، از آزمون Kalmogorov– Smiranov استفاده گردید. داده‌هایی که نرمال بودند، در دو گروه مورد و شاهد با استفاده از آزمون t-test با هم مقایسه شدند و داده‌های غیر نرمال با استفاده از آزمون Mann Whitney مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. ضریب اطمینان 95 درصد برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها

سن، نمایه توده بدنی، کلسترول، تری‌گلیسرید، LDL، HDL و قند خون ناشتا در دو گروه، در جدول یک نمایش داده شده است. آنالیز آماری انجام‌شده روی 45 بیمار گروه مورد و 45 فرد سالم گروه شاهد نشان داد که در خصوص معیارهای ذکرشده، در بین دو گروه تفاوت معنی‌دار نبوده و همسانی وجود داشت (جدول 1).

جدول 1- مقایسه میانگین سطح قند خون، پروفایل‌های لیپیدی، شاخص‌های تن‌سنجی و سن در افراد دو گروه

متغیر	گروه				سطح معنی‌داری
	مورد		شاهد		
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	
سن	56/11	7/50	53/87	8/31	0/18
نمایه توده بدنی	26/07	3/97	25/25	4/48	0/36
تری گلیسرید	153/20	86/92	152/58	45/52	0/97
کلسترول	197/22	49/43	195/67	39/22	0/87
LDL	126/04	42/95	124/36	31/19	0/83
HDL	39/69	8/39	40/38	6/26	0/66
قند ناشتا	108	34/37	106/95	33/44	0/89

با توجه به نتایج به‌دست آمده، میانگین ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی در افراد گروه آزمایش و کنترل به‌ترتیب: 837/86±175/07 و 981/91±276/57 میکرومول بر لیتر بود. نتایج مقایسه آماری نشان داد که ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در گروه مورد نسبت به گروه شاهد، کاهش داشت که از نظر آماری معنی‌دار بود (P=0/004). همچنین نتایج آزمون تی‌مستقل نشان داد، میانگین ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی در افراد مذکر و مؤنّث دو گروه بیمار و کنترل، تفاوت معنی‌داری نداشت (P>0/05).

جدول 2- مقایسه میانگین ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی و هموسیستئین در افراد دو گروه

متغیّر	ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی	هموسیستئین
گروه بیمار	837/86±175/07	15/77±8/09
گروه کنترل	981/91±276/57	12/91±6/75
سطح معنی‌داری	0/004	0/11

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که میانگین سطح هموسیستئین در گروه مورد 15/77±8/09 میکرومول بر لیتر و در گروه شاهد 12/91±6/75 میکرومول بر لیتر بود که با وجود بالاتر بودن آن در گروه بیمار، این تفاوت معنی‌دار نبود (p=0/11).

همچنین نتایج آزمون Mann Whitney نشان داد که در میانگین سطح هموسیستئین سرم افراد مذکر و مؤنّث دو گروه، تفاوت معنی‌داری وجود نداشت؛ اما میزان آن در افراد مذکر با میانگین 16/3 میکرومول بر لیتر بیشتر از جنس مؤنّث با متوسط 14/71 میکرومول بر لیتر بود.

جدول 3- بررسی ارتباط هموسیستئین و پروفایل لیپیدی در دو گروه

متغیّر	سطح هموسیستئین	
	r	p
تری‌گلیسرید	-0/02	0/91
کلسترول	-0/14	0/36
LDL	-0/03	0/85
HDL	-0/17	0/27

همانطور که جدول 3 نشان می‌دهد، رابطه معنی‌داری بین سطح هموسیستئین خون با پروفایل لیپیدی در افراد گروه مورد وجود نداشت (P>0/05).

بحث

برخی از موارد ابتلا به سکته قلبی وجود دارد که فرد فاقد هر گونه عوامل خطرساز مرسوم می‌باشد؛ از این رو در سال‌های گذشته به‌منظور کاهش رخداد بیماری‌های قلبی- عروقی، تحقیقات زیادی برای شناسایی عوامل جدید مستعدکننده ابتلا به این بیماری‌ها از جمله سکته قلبی انجام شده است (9).

در مطالعه حاضر با وجود یکسان‌سازی فاکتورهای دخیل در بیماری‌های قلبی- عروقی در بین دو گروه بدون سابقه ابتلا به بیماری قلبی و مبتلا به سکته قلبی حاد، به لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری در سطح هموسیستئین دو گروه مشاهده نشد. با این حال بالاتربودن میانگین سطح هموسیستئین در گروه بیمار می‌تواند نشان‌دهنده اهمیت بالینی افزایش هموسیستئین در مبتلایان به سکته قلبی باشد که پیشنهاد می‌شود موضوع مطالعات آینده با حجم نمونه بزرگتر قرار گیرد.

سطوح افزایش‌یافته هموسیستئین برای اولین‌بار در سال 1969 به‌عنوان عامل خطر بیماری‌های قلبی- عروقی پیشنهاد شد (8). برخی از مطالعات، ارتباط مثبتی بین هموسیستئین با بیماری عروق کرونر را نشان نداده‌اند (13-15)؛ در مقابل، مطالعات زیادی این ارتباط را نشان داده‌اند (11، 16-18). مقدار متوسط 15/77 میکرومول بر لیتر در بیماران این مطالعه حاضر، که مشابه مطالعه Marinou و همکاران است، نشان‌دهنده وجود هایپرهموسیتئینمیای خفیف در آنها می‌باشد (19). همانند بسیاری از مطالعات دیگر، سطح هموسیستئین در سرم مردان هر دو گروه مورد و شاهد این پژوهش نسبت به زنان بالاتر گزارش شد؛ به گونه‌ای که اختلاف میانگین هموسیستئین در مردان به میزان 2 میکرومول بر لیتر بالاتر از

زنان بود؛ اما به لحاظ آماری این تفاوت معنی‌دار نبود. در مطالعه‌ای که توسط Jacques و همکاران انجام شد، شاخص توده بدنی، وضعیت استروژن، وضعیت ویتامین‌های بدن و... به‌عنوان دلالیل احتمالی به‌وجود آورنده اختلاف سطح در مردان و زنان ذکر شد (20). در مطالعه دیگری Agapakis و همکاران (2000)، افزایش سطح هموسیستئین را با افزایش خطر ابتلا به سکته قلبی مرتبط دانسته و ارزیابی سطح هموسیستئین در افراد سالم به‌خصوص افراد مبتلا به سندروم متابولیک را به‌منظور پیش‌بینی خطر سکته، مفید دانستند (21).

هموسیستئین علاوه بر اتواکسیداسیون و تولید H_2O_2، آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی داخل سلولی مانند گلوتاتیون پراکسیداز را مهار می‌کند؛ از این رو توانایی سلول‌ها برای خنثی‌کردن رادیکال‌های اکسیژن کاهش می‌یابد (22). استرس اکسیداتیو که در نتیجه عدم تعادل بین اکسیدان‌های مضر و آنتی‌اکسیدان‌های محافظ ایجاد می‌شود، عامل اصلی بیماری‌های مختلف مانند: بیماری‌های قلبی- عروقی، سرطان و دیابت می‌باشد. استرس اکسیداتیو به‌وسیله اندازه‌گیری وضعیت تام آنتی‌اکسیدانی، مورد سنجش قرار می‌گیرد.

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که بیماران مبتلا به سکته قلبی حاد، تحت استرس اکسیداتیو بیشتری نسبت به افراد سالم قرار دارند. نتایج مطالعه حاضر با یافته‌های مطالعات دیگر سازگار است؛ به‌گونه‌ای که در این مطالعات نیز ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی در بیماران قلبی- عروقی به‌خصوص مبتلایان به سکته قلبی، نسبت به افراد سالم کاهش معنی‌داری نشان دادند (11، 23، 24). علاوه بر استرس اکسیداتیو ناشی از افزایش هموسیستئین در بیماران قلبی عروقی، کاهش مصرف و یا جذب آنتی‌اکسیدان‌ها مانند ویتامین‌ها می‌تواند در کاهش ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی مؤثّر باشد (23). نتایج حاصل از مطالعه Angeline و همکاران نشان داد که در مورد هیپرهموسیستئینمی، مصرف مکمل‌های ویتامین B ممکن است از استرس اکسیداتیو بیشتر محافظت نماید (25).

نتیجه‌گیری

هر چند یک رابطه علت و معلولی بین هموسیستئین و سکته قلبی را نمی‌توان از مطالعه فعلی استنتاج نمود، ولی بالاتر بودن 3 واحدی میانگین سطح هموسیستئین در گروه بیماران نسبت به گروه کنترل، نشان‌دهنده اهمیت بالینی هموسیستئین پلاسما در مبتلایان به سکته قلبی می‌باشد. به‌منظور تأیید این مطلب، به مطالعات بیشتری نیاز است. یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که بیماران مبتلا به سکته قلبی، تحت استرس اکسیداتیو بیشتری نسبت به افراد سالم قرار دارند؛ بنابراین لازمه پیشگیری و کاهش عوارض این بیماری در افراد در معرض خطر، افزایش فعالیت سیستم آنتی‌اکسیدانی بدن می‌باشد.

تقدیر و تشکر

این مقاله بخشی از پایان نامه کارشناسی ارشد خانم معصومه بومی قوچان عتیق می باشد که در سال 1393 تصویب و با شماره 774 و کد اخلاق IR.BUMS.1393-11-10 مصوب گردید. نویسندگان این مقاله از معاونت آموزشی و پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند در خصوص تامین بودجه و مرکز تحقیقات قلب و آترواسکلروز و مرکز تحقیقات هپاتیت که در جمع آوری نمونه ها و اجرای این تحقیق همکاری داشتند کمال تشکر و قدردانی را دارند.

منابع:

1- Kazemi T, Sharifzadeh GR, Zarban A, Fesharakinia A. Comparison of components of metabolic syndrome in premature myocardial infarction in an Iranian population: a case-control study. Int J Prev Med. 2013; 4(1): 110-4.

2- Kazemi T, Sharifzadeh GR, Zarban A, Fesharakinia A, Rezvani MR, Moezy SA. Risk factors for premature myocardial infarction: a matched case-control study. JRes Health Sci. 2011;11(2): 77-82.

3- Schaffer A, Verdoia M, Cassetti E, Marino P, Suryapranata H, De Luca G, et al. Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study. Thromb Res. 2014; 134(2): 288-93.

4- Khosravi M, Shohrati M, Falaknazi K. Does N-Acetyl Cysteine Have a Dose-Dependent Effect on Plasma Homocysteine Concentration in Patients Undergoing Hemodialysis? Nephrourol Mon. 2009; 1(1): 27-32.

5- Angeline T, Aruna RM, Rama Devi K, Jeyaraj N. Homocysteine and total antioxidant status in acute myocardial infarction patients among Tamil population. Integrative Biosciences. 2007; 11(2): 161-4.

6- 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(13): 1049-57.

7- Chambers JC, Obeid OA, Refsum H, Ueland P, Hackett D, Hooper J, et al. Plasma homocysteine concentrations and risk of coronary heart disease in UK Indian Asian and European men. Lancet. 2000; 355(9203): 523-7.

8- Eftychiou C, Antoniades L, Makri L, Koumas L, Costeas PA, Kyriakou E, et al. Homocysteine levels and MTHFR polymorphisms in young patients with acute myocardial infarction: A case control study. Hellenic J Cardiol. 2012; 53(3): 189-94.

9- Angeline T, Aruna RM, Ramadevi K, Mohan G, Jeyaraj N. Homocysteine status and acute myocardial infarction among Tamilians. Indian J Clin Biochem. 2005; 20(1): 18-20.

10- Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. BMJ. 2002; 325: 1202.

11- Puri A, Gupta OK, Dwivedi RN, Bharadwaj RP, Narain VS, Singh S. Homocysteine and lipid levels in young patients with coronary artery disease. J Assoc Physicians India. 2003; 51: 681-5.

12- Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. Anal Biochem. 1996; 239(1): 70-6

13- Mehrabi MR, Huber K, Serbecic N, Wild T, Wojta J, Tamaddon F, et al. Elevated homocysteine serum level is associated with low enrichment of homocysteine in coronary arteries of patients with coronary artery disease. Thromb. Res. 2002; 107(5): 189-96.

14- Snehalatha C, Ramachandran A, Satyavani K, Sivasankari S, Sathyamurthy I, Viswanathan V. Plasma homocysteine concentration and coronary artery disease in Asian Indians. J Assoc Physicians India. 2002; 50: 1229-31.

15- Wilcken DE, Reddy SG, Gupta VJ. Homocysteinemia, ischemic heart disease, and the carrier state for homocystinuria. Metabolism. 1983; 32(4): 363-70.

16- Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD, Carlquist JF, Bair TL, Madsen TE, et al. Plasma homocysteine predicts mortality independently of traditional risk factors and C-reactive protein in patients with angiographically defined coronary artery disease. Circulation. 2000; 102(11): 1227-32.

17- Guthikonda S, Haynes WG. Homocysteine as a novel risk factor for atherosclerosis. Curr Opin Cardiol. 1999; 14(4): 283-91.

18- Verhoef P, Kok FJ, Kruyssen DA, Schouten EG, Witteman JC, Grobbee DE, et al. Plasma total homocysteine, B vitamins, and risk of coronary atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997; 17(5): 989-95.

19- Marinou K, Antoniades C, Tousoulis D, Pitsavos C, Goumas G, Stefanadis C. Homocysteine: A Risk Factor for Coronary Artery. Hellenic J Cardiol. 2005;46(1): 59-67.

20- Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, Selhub J, Bowman BA, Gunter EW, et al. Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Clin Nutr. 1999; 69(3): 482-9.

21- Agapakis D, Ntaios G, Massa E, Savopoulos C, Kaiafa G, Hatzitolios A. Tu-P10: 401 Hyperhomocysteinemia as a risk factor for stroke. Atheroscler Suppl. 2006;7(3): 272.

22- Upchurch GR Jr, Welch GN, Fabian AJ, Freedman JE, Johnson JL, Keaney JF Jr, et al. Homocyst(e)ine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. J Biol Chem. 1997; 272(27): 17012-7.

23- Bashar T, Akhter N. Oxidative Stress and Antioxidant Status in Patients of acute Myocardial Infarction before and after Regular Treatment. University Heart Journal. 2015; 10(2): 60-5.

24- Srivastava L, Kankra M, Manocha A, Bhargava S. Evaluation of antioxidant status in the critically ill with special reference to patients of cardiovascular disorders. Clin Biochem Lab Medicine. 2003:600-4.

25- Angeline T, Jeyaraj N, Tsongalis GJ. MTHFR Gene polymorphisms, B-vitamins and hyperhomocystinemia in young and middle-aged acute myocardial infarction patients. Exp Mol Pathol. 2007; 82(3): 227-33.