

İskemik Serebrovasküler Hastalıkta Homosisteinin Rolü

Role of Homocysteine in Ischemic Cerebrovascular Disease

Fevzi Yılmaz¹, Ahmet Demircan², Fikret Bildik²¹Diyarbakır Devlet Hastanesi, Acil Servis Kliniği, Diyarbakır, Türkiye²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Stroke, günümüzde özellikle gelişmiş ülkelerde ölüm sebepleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Stroke sonrası kalan kognitif ve motor sekel-ler, üretken bireyleri, psikolojik, fizyolojik ve sosyal açıdan bağımlı hale getirir. Bu durumun ülkeler ekonomisine etkisinde oldukça yüksektir. Bu çalışma, iskemik serebrovasküler hastalık için homosistein yüksekliğinin bağımsız bir risk faktörü olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Erişkin Acil Serviste yapılmıştır. Çalışma kontrollü, prospektif bir çalışmadır. İstatistik verileri değerlendirmede Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk, Student's T testi Ki-kare ve Fisher's Exact testleri uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 83 erişkin hasta ile 41 kişilik gönüllü kontrol grubu alınmıştır. İnme risk faktörlerinden, hastaların özgeçmişinde hipertansiyon hikayesinin olması ve fizik muayenede saptanan yüksek kan basıncı ile inme arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p < 0.05$).

Homosistein seviyeleri, hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında hasta grubunda ileri derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.05$).

Sonuçlar: Serebrovasküler hastalık gibi yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olan bir hastalıkta hiperhomosisteinemi bağımsız bir risk faktördür ve hiperhomosisteineminin erken dönemde saptanması ve tedavi edilmesi ile inme riskinin azaltılabileceği düşünülmektedir. (*JAEM 2010; 9: 134-42*)

Anahtar kelimeler: Serebrovasküler hastalık, homosistein

Alındığı Tarih: 02.01.2010

Kabul Tarihi: 09.02.2010

Abstract

Objective: Stroke currently comes third among mortality causes, particularly in developed countries. This study has been performed to determine whether a high level of homocysteine is an independent risk factor for ischemic cerebrovascular disease.

Materials and Methods: This study was performed in the Adult Emergency Room of Gazi University, Emergency Medicine Department. This study is a controlled prospective study. Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk, Student's T test, Chi-square, and Fisher's Exact tests were used in the evaluation of the statistical data.

Results: Eighty-three adult patients and a group of volunteers consisting of 41 individuals were included in the study. Among the risk factors of stroke, a statistically significant relation between the presence of hypertension in the medical history and high blood pressure in the physical examination was found ($p < 0.05$).

Conclusions: Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor in a disease like stroke with high morbidity and mortality, and we consider that detecting and treating hyperhomocysteinemia in the early period will reduce the risk of stroke. (*JAEM 2010; 9: 134-42*)

Key words: Ischemic cerebrovascular disease, homocysteine

Received: 02.01.2010

Accepted: 09.02.2010

Giriş

İnme sadece gelişmiş ülkelerde değil, tüm dünyada da koroner kalp hastalığı ve kanserlerin ardından üçüncü sıklıkta gelen ölüm nedenidir. Dünyada 1990 yılında 4.4 milyon kişinin inme nedeniyle öldüğü hesaplanmıştır. İnmenin toplumsal yükü çok ağırdır. İnmeli hastaların %20'si erken dönemde olmak üzere %30'u bir yıl içinde ölmekte, yaşayanların üçte biri de günlük işlerinde başkalarına muhtaç olarak yaşamlarını sürdürebilmektedirler. Nörolojik hastalıklar nedeniyle hastaneye yatan olguların yarısından fazlasını inmeli hastalar oluşturmaktadır (1, 2).

Serebrovasküler hastalık (SVH) terimi; beynin bir bölgesinin geçici veya kalıcı olarak, iskemik veya kanama nedeniyle etkilendiği ve/veya beyni besleyen damarların patolojik bir süreç ile doğrudan tutulduğu tüm hastalıkları kapsar (3). İnmelerin yaklaşık %80'ni iskemik, %20'sini ise hemorajik serebrovasküler hastalıklar oluşturur (4).

Yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalar sonucu SVH için risk faktörleri incelenmiştir. Yaş, cinsiyet, aile hikayesi, ırk gibi değiştirilemeyen risk faktörleri kontrol altına alınamamakla birlikte, arteriyel hipertansiyon, diyabet, kalp hastalığı, dislipidemiler, obezite, doğum kontrol ilaçlarının kullanımı, artmış fibrinojen, karotis arter aterosklerozu gibi risk faktörleri tedavi veya kontrol edilebil-

mektedir (5). Homosistein ve lipoprotein (a) aterosklerotik damar hastalığına yol açan risk faktörlerinden olup, önem kazanmaya başlamıştır.

Bu çalışmada, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Erişkin Acil Servis'e başvuran ve akut dönem iskemik SVH tanısı almış hastalarda, homosistein düzeyinin yüksekliği araştırılmıştır. Bu çalışmamız homosistein konsantrasyonunun yüksekliğinin, diğer risk faktörleri yanı sıra iskemik SVH ortaya çıkışında bağımsız bir risk faktörü olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Homosistein, metiyonin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir (6). Metiyonin esansiyel bir aminoasit olup, ya diyetle alınır, ya endojen proteinlerin bozulması sonucu ya da homosisteinin remetilasyonu ile oluşur (7).

Homosisteinemi, inme nedeni açıklanmamış genç erişkinlerde muhtemel neden olabileceği için, homosistein düzeyi şüpheli olgularda ölçülmelidir (8). Homosistein düzeyi yüksek saptanmışsa serum folat ve vitamin B12 düzeyleri de ölçülmelidir. Klinik olarak homosisteineminin saptanmasının faydası, eğer serum B12 ve folat düzeyi eksikliği varsa, yüksek plazma homosistein konsantrasyonu; folik asit, biotin, vitamin B12 ve vitamin B6 takviyesi ile azaltılabilmektedir (8, 9).

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Erişkin Acil Servis'te yapılmıştır. Bu çalışmaya, Etik Kurul kararı alındıktan sonra başlanmış 01.10.2005-31.12.2005 tarihleri arası acil servise başvuran, anamnez, nörolojik muayene ve tetkikleri ile akut iskemik serebrovasküler hastalık tanısı konulan, kendinden veya yakınlarından onam alınan 83 erişkin hasta ile 41 kişilik gönüllü kontrol grubu alınmıştır.

Çalışma kontrollü, ileriye yönelik bir çalışmadır. Homosistein düzeyini etkileyen kronik renal yetmezlik, kronik karaciğer yetmezliği, malignite öyküsü olan kişiler ve metotratsat, antikonvülzanlar, teofilin ve vitamin preparatları kullanan hastalar ve hemorajik serebrovasküler hastalık tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

Çalışma parametreleri

- Yaş: Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki kişiler 50 yaş altı ve 50 yaş üstü olarak iki gruba ayrılmıştır.
- Cinsiyet: Erkek ve bayan olarak iki gruba ayrılmıştır.
- Aile Öyküsü: Soy geçmişi aterosklerotik inme için önemli bir risk faktörü olduğu için, aile öyküsünde inme veya inme risk faktörlerini içeren hastalıkları pozitif olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır.
- Postmenopozal Dönem: Kadınlarda menopoza öncesi homosistein düzeyinin erkeklerden daha düşük olduğu bilindiği için kadınlar postmenopoz döneminde olup olmamasına göre iki gruba ayrılmıştır.
- Sigara kullanımı: Sigara kullanımı çalışmaya katılan hastalarda 3 grupta incelenmiştir.
 - Hiç kullanmamış olanlar.
 - Günde yarım paket en az 10 yıl kullananlar
 - Günde yarım-bir paket ve 10 yıldan uzun süre kullananlar.
- Alkol kullanımı: Çalışmaya katılan kişilerde alkol kullanımı 3 ana grupta incelenmiştir.

- Alkol hiç kullanmayanlar
- Günde 50 cc veya daha az düzenli olarak en az 10 yıl içenler
- Günde 50 cc'den fazla düzenli ve en az 10 yıldır içenler.
- Oral Kontraseptif (OKS) kullanımı: Kadınlar OKS kullanıp, kullanmamasına göre iki grupta incelenmiştir.
- İlaçlar: Hastanın kullandığı ilaçlar üç ana grupta incelenmiştir.
 - Antihipertansif ilaçlar.
 - Antidiyabetikler.
 - Antikoagulan ilaçlar.
- Hipertansiyon öyküsü: Daha önce HT tanısı almış kişiler, 3 grupta incelenmiştir.
 - Hipertansiyon öyküsü olmaması ve fizik muayenede TA:140/90 mmHg'dan düşük bulunması.
 - 10 yıldan kısa süreli hipertansiyonu olanlar.
 - 10 yıldan uzun süreli hipertansiyonu olanlar.
- Diyabet: Daha önce diyabet tanısı almış hastalar 3 grupta incelenmiştir.
 - Diyabet olmaması.
 - 5 yıldan kısa süreli diyabet olması.
 - 5 yıldan uzun süreli diyabet olması.
- Periferik Damar Hastalığı: Hikayede periferik damar hastalığı olup olmamasına göre iki gruba ayrılmıştır.
- Atriyal Fibrilasyon: Hastalar hikayede AF olup olmamasına göre iki grupta incelenmiştir.
- İnme öyküsü: Öyküde inme geçirip geçirmediğine göre iki gruba ayrılmıştır.
- Fizik muayenede vital bulgular (Kan basıncı, nabız, solunum sayısı, vücut ısısı, oksijen satürasyonu) karşılaştırıldı.
- Rutin laboratuvar tetkikleri: Sabah aç karna alınan venöz kan örneğinde tam kan (Hb, Htc, MCV, WBC, Plt), Rutin biyokimya (glukoz, BUN, Cr, AST, ALT, Na, K, Ca, ALP, Alb, Bilb'ler, Cl, Amilaz, ürik asit), lipit profili (total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, Trigliserid, Lipoprotein a) düzeyleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında normal değerler referans alınarak karşılaştırılmıştır.
- Ayrıca, homosistein düzeyini etkileyen ürik asit, T₃, T₄, TSH seviyeleri, B₁₂ ve folik asit düzeyleri normal değerler referans alınarak karşılaştırılmıştır.
- EKG; Atriyal fibrilasyon olup olmadığı, şeklinde karşılaştırıldı.
- Beyin Tomografisi (BT): Hastalar BT bulgularına göre akut enfarkt olup olmamasına göre iki ana grupta incelenmiştir.
- Karotis-Vertebral USG: Hastalar ekstrakraniyal karotis sistemi arterlerinde plak olup olmamasına göre iki ana grupta incelenmiştir.
- Protein C, protein S ve antitrombin III düzeyleri normal değerler referans alınarak karşılaştırılmıştır.

Plazma Homosistein Ölçümü

Homosistein tayini için her kişiden 5ml venöz kan örneği EDTA'lı tüplere alınmıştır. Alınan örnekler hemen santrifüj edilerek plazma ve serum ayrılarak çalışma yapıncaya kadar -25°C'de derin dondurucuda saklanmıştır. Homosistein ölçümü Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında Abbott AxSYM system ile FPIA (Fluorescence Polarization Immunoassay) kiti kullanılarak yapılmıştır.

Homosistein için referans aralık 5-15 mmol/L .

- Plazma homosistein düzeyi: 1. Normal (5-15mmol/L)
2. Hafif homosisteinemi (16-30mmol/L)
3. Orta derece homosisteinemi (31-100mmol/L)
4. Ciddi homosisteinemi (>100mmol/L)

İstatistiksel değerlendirme;

Veriler SPSS 13.0 istatistik paket programı kullanılarak bilgisayara girilmiş ve analiz edilmiştir. Bağımlı değişkenlerin dağılım özellikleri Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleriyle değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin vaka ve kontrol gruplarına göre gösterdikleri değişimler Student's T testi ile, kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare ve Fisher's Exact testleri ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerle kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Student's T Testi kullanılarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya toplam 83 hasta alınmıştır. Yapılan gruplar arasında yaş ortalaması bakımından hasta grubunda ortalama 60.6 ± 15.4 , kontrol grubunda 49.8 ± 20.3 olarak tespit edilmiş. Hastaların %21.7'si 50 yaş altı, %78.3'ü 50 yaş üstündedir. Vaka grubunda 50 yaş üzeri kişiler, kontrol grubuna göre daha yüksektir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; cinsiyet, aile öyküsü, sigara kullanımı, alkol kullanımı, Özgeçmişinde DM varlığı, periferik damar hastalığı açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) Tablo 1.

Araştırmaya katılan hastaların yapılan fizik muayenelerinde nabız ve vücut ısısı ölçümleri vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark göstermemektedir ($p > 0.05$). Vaka grubundaki hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları ve solunum sayısı ortalaması kontrol grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur ($p < 0.05$). Oksijen saturasyonu ve Glaskow Koma Skalası skorları ortalamaları ise kontrol

Tablo 1. Araştırmaya katılan hastaların bazı demografik özelliklerinin, sigara, alkol ve ilaç kullanımlarının vaka ve kontrol gruplarına göre dağılımı

Özellik	Vaka Sayı	%	Kontrol Sayı	%	p
Yaş					0.021
<50	18	21.7	17	41.5	
≥50	65	78.3	24	58.5	
Toplam	83	100.0	41	100.0	
Cinsiyet					0.951
Erkek	43	51.8	21	51.2	
Kadın	40	48.2	20	48.8	
Toplam	83	100.0	41	100.0	
Sigara kullanma durumu					0.344
Hiç kullanmamış	53	63.9	24	58.5	
Günde yarım paket en az 10 yıl	10	12.0	9	22.0	
Günde yarım-bir paket ve 10 yıldan uzun	20	24.1	8	19.5	
Toplam	83	100.0	41	100.0	
Alkol kullanma durumu					0.200*
Hiç kullanmamış	77	92.8	35	85.4	
Günde 50cc veya daha az, düzenli olarak en az 10 yıl	3	3.6	5	12.2	
Günde 50cc'den fazla, düzenli olarak en az 10 yıl	3	3.6	1	2.4	
Toplam	83	100.0	41	100.0	
OKS kullanma durumu					0.181
Hayır	35	89.7	20	100.0	
10 yıl	4	10.3	-	-	
Toplam	39	100.0	20	100.0	
Bazı ilaçları kullanma durumu					0.889**
Kullanmıyor	43	51.8	25	61.0	
Antihipertansif	35	42.2	13	31.7	
Antidiyabetik	1	1.2	3	7.3	
Diğer	4	4.8	-	-	
Toplam	83	100.0	41	100.0	

*Analiz hiç alkol kullanmamışlar ve kullanmışlar arasında yapılmıştır

**Analiz ilaç kullanmayan ve kullananlar arasında yapılmıştır

grubunda vaka grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p < 0.05$) Tablo 2.

Tam kan sayımı: Araştırmaya katılan hastaların tam kan sayımı sonuçları, vaka ve kontrol grupları arasında fark göstermemektedir ($p > 0.05$) Tablo 3.

Araştırmaya katılan hastaların lipoprotein, INR, FT3 ve CRP değerleri, vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir ($p > 0.05$). Protein C ve antitrombin-III değerleri, vaka grubundaki hastalarda, kontrol grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Buna karşılık, protein S değerleri vaka grubundaki hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$) Tablo 4.

Biyokimyasal değerler: Araştırmaya katılan hastaların; kan şekeri, BUN, Kreatinin, AST, Na, K, Ca, Cl, albümin, ürik asit, PT, PTT, değer-

Tablo 2. Araştırmaya katılan hastaların bazı vital bulgularının ortalama ve standart sapmalarının vaka ve kontrol gruplarına göre dağılımı

Özellik	Ortalama±Standart Sapma		p
	Vaka	Kontrol	
Sistolik kan basıncı	134.3±28.6	117.6±13.9	0.000
Diastolik kan basıncı	81.7±14.4	75.1±7.5	0.001
Nabız	89.2±17.3	84.9±13.5	0.164
Solunum	22.2±2.3	21.2±1.1	0.002
Vücut ısısı	36.5±0.5	36.5±0.3	0.926
Oksijen saturasyonu	94.3±7.8	96.8±2.0	0.007
Glaskow Koma skalası	13.7±2.6	15.0±0.0	0.000

Tablo 3. Araştırmaya katılan hastaların tam kan sayımı sonuçlarının vaka ve kontrol gruplarına göre dağılımı

Özellik	Ortalama±Standart Sapma		p
	Vaka	Kontrol	
Hemoglobin	13.5±1.7	13±2.2	0.142
Hematokrit	39.9±4.9	38.9±6.5	0.373
MCV	169.6±792.2	87.1±10	0.507
Lökosit	13206.4±15055.8	15259.3±33511.4	0.638
Trombosit	250191.6±121930.2	264512.2±107048.4	0.524

Tablo 4. Araştırmaya katılan hastaların bazı biyokimya değerlerinin ortalama ve standart sapmalarının vaka ve kontrol gruplarına göre dağılımı

Özellik	Ortalama±Standart Sapma		p
	Vaka	Kontrol	
Lipoprotein-a	25.5±23.5	27.7±26.2	0.645
INR	1.1±0.3	1.2±0.6	0.161
FT3	2.3±0.5	2.4±0.6	0.310
FT4	1.2±0.3	1.1±0.3	0.005
Protein C	82.2±30.5	104.8±27.7	0.000
Protein S	83.3±21.1	73.5±15.9	0.060
Antitrombin – III	100.6±14.9	108.8±10.4	0.002
CRP	23.2±45.2	22.6±43.1	0.951

Tablo 5. Araştırmaya katılan hastaların bazı biyokimya değerlerinin vaka ve kontrol gruplarına göre dağılımı

Biyokimya testi	Vaka		Kontrol		P
	Sayı	%	Sayı	%	
Kan şekeri					0.223*
Hipoglisemi	1	1.2	6	14.6	
Normoglisemi	33	39.8	20	48.8	
Hiperglisemi	49	59.0	15	36.6	
Toplam	83	100.0	41	100.0	
BUN					0.596*
Normalden düşük	8	9.6	5	12.2	
Normal	73	88.0	36	87.8	
Normalden yüksek	2	2.4	-	-	
Toplam	83	100.0	41	100.0	
Kreatinin					0.097*
Normalden düşük	1	1.2	-	-	
Normal	74	89.2	40	97.6	
Normalden yüksek	8	9.6	1	2.4	
Toplam	83	100.0	41	100.0	
Ürik asit					0.717
Normalden düşük	4	4.8	3	7.3	
Normal	69	83.2	33	80.5	
Normalden yüksek	10	12.0	5	12.2	
Toplam	83	100.0	41	100.0	

leri vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir ($p>0.05$) Tablo 5.

Kan Lipitleri: Total Kolesterol hasta grubunda 59 kişide (%71.1), kontrol grubunda 34 kişide (%82.9) normal, hasta grubunda 24 kişide (%28.9), kontrol grubunda 7 kişide (%17.1) normalin üzerinde bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$). HDL kolesterol, hasta grubunda 72 kişide (%86.7), kontrol grubunda 37 kişide (%90.2) normal, hasta grubunda 7 kişide (%8.4), kontrol grubunda 2 kişide (%4.9) normalin üzerinde bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Trigliserid düzeyi, hasta grubunda 72

kişide (%86.7), kontrol grubunda 34 kişide (%82.9) normal, hasta grubunda 11 kişide (%13.3), kontrol grubunda 7 kişide (%17.1) normalin üzerinde bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$). LDL kolesterol hasta grubunda 75 kişide (%90.4), kontrol grubunda 39 kişide (%95.1) normal, hasta grubunda 8 kişide (%9.6), kontrol grubunda 2 kişide (%4.9) normalin üzerinde bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) Tablo 6.

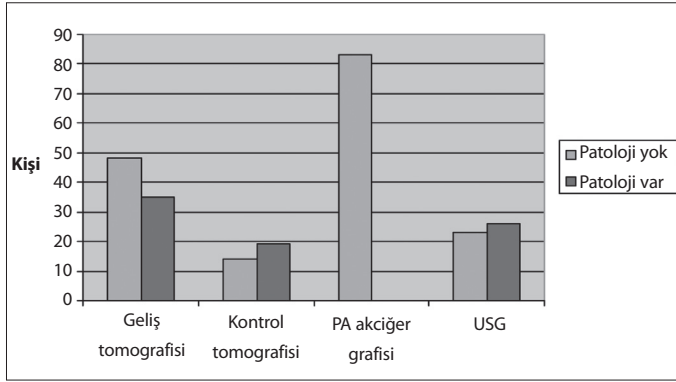
Atriyal fibrilasyon: Hasta grubunda atriyal fibrilasyonu olan 13 kişi (%15.7), atriyal fibrilasyonu olmayan 70 kişi (%84.3), kontrol grubunda atriyal fibrilasyonu olan 1 kişi (%2.4), atriyal fibrilasyonu olmayan 40 kişi

Tablo 6. Araştırmaya katılan hastaların kan lipit seviyelerinin ortalama ve standart sapmalarının vaka ve kontrol gruplarına göre dağılımı

Biyokimya testi	Vaka		Kontrol		P
	Sayı	%	Sayı	%	
Total kolesterol					0.111
Normal	59	71.1	34	82.9	
Normalden yüksek	24	28.9	7	17.1	
Toplam	83	100.0	41	100.0	
LDL					0.296
Normal	75	90.4	39	95.1	
Yüksel	8	9.6	2	4.9	
Toplam	83	100.0	41	100.0	
HDL					0.404
Normalden düşük	4	4.9	2	4.9	
Normal	72	86.7	37	90.2	
Normalden yüksek	7	8.4	2	4.9	
Toplam	83	100.0	41	100.0	
Trigliserid					0.376
Normal	72	86.7	34	82.9	
Yüksek	11	13.3	7	17.1	
Toplam	83	100.0	41	100.0	

Tablo 7. Araştırmaya katılan hastaların EKG, tomografi ve USG sonuçlarının hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı

Tetkik	Vaka		Kontrol		P
	Sayı	%	Sayı	%	
EKG					0.022
AF yok	70	84.3	40	97.6	
AF var	13	15.7	1	2.4	
Toplam	83	100.0	41	100.0	
Geliş tomografisi					-
Patoloji yok	48	57.8	-	-	
Patoloji var	35	42.2	-	-	
Toplam	83	100.0	-	-	
Kontrol tomografisi					-
Patoloji yok	14	42.4	-	-	
Patoloji var	19	57.6	-	-	
Toplam	33	100.0	-	-	
USG					-
Patoloji yok	23	46.9	-	-	
Patoloji var	26	53.1	-	-	
Toplam	49	100.0	-	-	



Şekil 1. Hasta grubunda tomografi ve doppler USG grafiği

(%97.6) tespit edildi. Hasta grubunda atriyal fibrilasyon varlığı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) Tablo 7.

Bein Tomografi bulguları: Hasta grubunun %42.4'ünde geliş tomografisinde bir patoloji saptanmışken, kontrol tomografilerinde ise %57.6'sında patoloji saptanmıştır. Tablo 7.

Ekstrakraniyal Doppler bulguları: Doppler bulgularında patoloji belirlenme sıklığı hasta grubunda %53.1'dir Tablo 7.

Homosistein düzeylerini etkileyen biyokimyasal parametreler

A-Kreatinin: Kreatinin ortalama değerleri hasta grubunda 1.1 ± 0.3 mg/dl, kontrol grubunda 0.9 ± 0.2 mg/dl olarak bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Bağımlı değişken olan homosisteini etkileyen kreatinin için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Student's T Testi kullanılarak analiz yapılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) Tablo 5.

B-Tiroid hormonları: Homosistein düzeyini etkilediği bilinen tiroid hormonları hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılmıştır. FT3, hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir ($p>0.05$). FT4, hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermektedir, ($p<0.05$). TSH düzeyi, hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir ($p>0.05$). Tiroid hormonların homosisteine etkisi için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Student's T Testi kullanılarak değerlendirilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır. ($p>0.05$) Tablo 4.

C- B12, folik asit ve ürik asit: Homosistein düzeyini etkilediği bilinen B12 düzeyi için iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Folik asit düzeyi hasta grubunda 27 kişide (%33), kontrol grubunda 19 kişide (%46.4) normal değerler arasında bulunmuştur. Normal değerlerin altı hasta grubunda 56 kişide (%30), kontrol grubunda 22 kişide (%53.6) saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Ürik asit değerleri hasta grubunda 69 kişide (%83), kontrol grubunda 33 kişide (%80.4) normal değerler arasında bulunmuştur. Hasta grubunda 10 kişide (%12), kontrol grubunda 5 kişide (%12.1) normalin üzerinde bulunmuştur. Ürik asit değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) Tablo 8.

Homosistein tayini ve bağımsız risk açısından analizi

Homosistein düzeyi hasta grubunda 58 kişide (%70), kontrol grubunda 39 kişide (%95) normal değerler arasında bulunmuştur. Hasta grubunda 23 kişide (%28) normalin üst sınırında bulunmuştur. İstatistiksel olarak ileri derecede anlamlılık bulunmuştur ($p<0.001$).

Homosistein ortalama değerleri hasta grubunda 14.6 ± 8.3 mmol/l, kontrol grubunda 8.8 ± 2.1 mmol/l olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak hasta grubunda homosistein ortalama değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0.001$) Tablo 8.

Tartışma

İnme; hemen hemen tüm dünyada halen sağlık ve işgücü kaybına neden olan en önemli sağlık sorunlarından biridir. İnme risk faktörlerinin bilinmesi, hastalığın morbidite ve mortalite riskine etkisinin azaltılması ülkelerin sağlık programlarında önemli yer tutmaktadır. İnme vakalarının önlenmesinde en önemli nokta, artmış risk faktörlerini taşıyan kişilerin belirlenmesi ve bu risk faktörlerinin en aza indirgenmeye çalışılmasıdır. Her ne kadar bazı risk faktörleri azaltılabilsede yaş, cinsiyet, ırk, aile hikayesi, etnik grup gibi bazı risk faktörlerini değiştirmek imkansızdır. Değiştirilebilir risk faktörleri hipertansiyon, kalp hastalıkları, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, asemptomatik karotis stenozu, sigara içimi ve alkol kullanımıdır. Randomize klinik çalışmalar bu risk faktörlerinin tedavi ve modifikasyonunun inme riskini azaltabildiğini göstermiştir (10, 11).

Son dönemde inme, Alzheimer hastalığı ve depresyonun da içinde bulunduğu değişik nörolojik sorunlarla serum Homosistein (Hms) düzeyleri arasında karşılıklı ilişkiler bildirilmektedir. Yüksek serum Hms düzeyleri ile periferik vasküler hastalıklar, iskemik kalp hastalığı ve inme gelişimi arasında bir ilişkinin bulunduğu gösterilmiştir (12, 13).

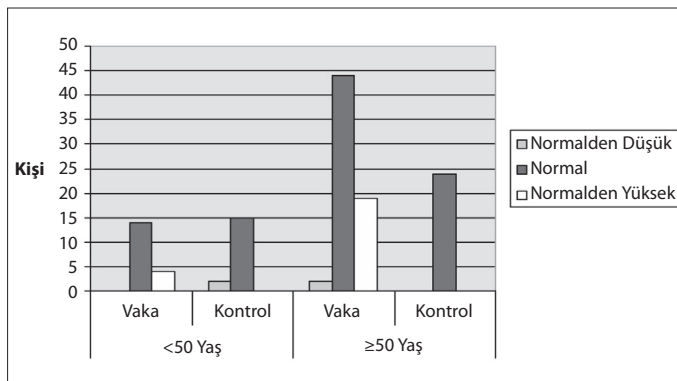
Yapılan çalışmalarda sigara ile aterosklerotik inme arasında bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Honolulu Heart Study içinde 10 yıllık takipte sigara kullanımının, serebral enfarkt ve intrakraniyal kanama riski için önemli bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (14, 15). Bizim çalışmamızda sigara kullanımı ile homosistein konsantrasyonu ve SVH arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Alkol kullanımının ateroskleroz üzerine etkisini açıklamada miktar ile ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. Hafif derecede alkol kullanımı HDL kolesterol düzeyini artırmaktadır. Ancak yüksek miktarda alkol kullanımı trigliserid düzeyini artırarak ateroskleroz riskini artırmaktadır (16). Bizim çalışmamızda alkol kullanımı ve homosistein konsantrasyonu ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum ülkemizde alkol kullanımının fazla yaygın olmamasına bağlanabilir.

Hipertansiyon (HT) aterosklerotik serebrovasküler hastalık için tedavi edilebilir, en iyi bilinen risk faktörüdür (17). Tansiyonu normal sınırlarda olanlarda risk karşılaştırıldığında, kesin HT varlığında (sistolik kan basıncı >160 mmHg; diastolik kan basıncı >95 mmHg) serebrovasküler hastalık riski erkeklerde 3.1 kat, kadınlarda 2.9 kat artmaktadır. Serebrovasküler hastalık görülme olasılığı hem sistolik hem de diastolik kan basıncı düzeyleri ile kuvvetli bir ilişki içindedir. İlerleyen yaşla birlikte, sistolik kan basıncı düzeylerinde aşırı artış olurken, diastolik kan basıncı düzeylerinde ise aynı seviyede kalma ve azalma görülür. 65 yaş üzerindeki izole sistolik HT diye tanımlanan bu artış (sistolik >160 mmHg ve diastolik >90 mmHg), artarak belirginleşir. Kısaca 65 yaşından sonra serebrovasküler hastalık riski sistolik kan basıncı düzeyleri ile daha kuvvetli bir ilişki içine girmektedir (18). Bizim çalışmamızda hem özgeçmişinde hipertansiyon varlığı, hemde acil servise başvurduklarında ölçülen sistolik ve diastolik kan basıncı düzeyleri ile inme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Tablo 8. 50 yaş altı ve 50 yaş üstü hasta ve kontrol grubunda homosistein, ürik asit, folik asit, vitamin B12, protein C, protein S ve antitrombin III dağılımı

	Yaş<50				p	Yaş≥50				p
	Vaka		Kontrol			Vaka		Kontrol		
	Sayı	%	Sayı	%		Sayı	%	Sayı	%	
Ürik asit					0.104					0.596
Normalden Düşük	-	-	1	5.9		4	6.2	2	8.3	
Normal	18	100.0	14	82.4		51	78.5	19	79.2	
Normalden Yüksek	-	-	2	11.8		10	15.4	3	12.5	
Toplam	18	100.0	17	100.0		65	100.0	24	100.0	
Folik Asit					0.514					0.316
Normalden Düşük	1	5.6	-	-		55	84.6	22	91.7	
Normal	17	94.4	17	100.0		10	15.4	2	8.3	
Normalden Yüksek	-	-	-	-		-	-	-	-	
Toplam	18	100.0	17	100.0		65	100.0	24	100.0	
Vitamin B12					0.185					0.178
Normalden Düşük	8	44.4	5	29.4		17	26.2	2	8.3	
Normal	9	50.0	12	70.6		43	66.2	19	79.2	
Normalden Yüksek	1	5.6	0	0.0		5	7.7	3	12.5	
Toplam	18	100.0	17	100.0		65	100.0	24	100.0	
Protein C					0.472					0.044
Normalden Düşük	2	11.1	-	-		27	41.5	3	12.5	
Normal	16	88.9	14	82.4		37	56.9	19	79.2	
Normalden Yüksek	-	-	3	17.6		1	1.5	2	8.3	
Toplam	18	100.0	17	100.0		65	100.0	24	100.0	
Protein S					0.642					0.130
Normalden Düşük	3	16.7	3	17.6		8	12.3	6	25.0	
Normal	15	83.3	14	82.4		57	87.7	18	75.0	
Normalden Yüksek	-	-	-	-		-	-	-	-	
Toplam	18	100.0	17	100.0		65	100.0	24	100.0	
Antitrombin III					0.466					0.625
Normalden Düşük	-	-	-	-		7	10.8	-	-	
Normal	15	83.3	13	76.5		54	83.1	20	83.3	
Normalden Yüksek	3	16.7	4	23.5		4	6.2	4	16.7	
Toplam	18	100.0	17	100.0		65	100.0	24	100.0	
Homosistein					0.358					0.001
Normalden Düşük	-	-	2	11.8		2	3.1	-	-	
Normal	14	77.8	15	88.2		44	67.7	24	100.0	
Normalden Yüksek	4	22.2	-	-		19	29.2	-	-	
Toplam	18	100.0	17	100.0		65	100.0	24	100.0	

**Şekil 6.** Hasta ve kontrol grubunda homosistein dağılımı

Aterotrombotik iskemik serebrovasküler hastalıklar için diğer bir risk faktöründe kan lipidlerinin yükselmesidir. Framingham çalışmasında, serebral enfarkt ile plazma kolesterol düzeyleri arasında sadece 50-59 yaşları arasındaki erkeklerde ve 6.24 mmol/L'den yüksek kolesterol konsantrasyonları için pozitif bir ilişki saptanmıştır (19, 20). HDL kolesterol düzeyleri ile iskemik inme arasında ise birçok vaka-kontrol çalışmasında anlamlı negatif bir ilişki bulunmuştur (21, 22). Çalışmamızda, kan lipid düzeyleri çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark göstermemiştir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda doğal antikoagülanların (PC, PS, AT-III) aktivitesindeki azalma ile koagülasyon ve fibrinolitik sistemdeki anormalliklerin serebral iskemide ve inme gelişiminde önemli rol aldığı tespit edilmiştir (23). Bizim çalışmamızda, doğal antikoagülanlardan PC ve AT-III aktivitesindeki azalma ile inme ara-

sında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p < 0.05$). Ancak, protein S aktivitesi ile istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Atriyal fibrilasyon iskemik serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Tüm iskemik inmelerin %15'i ve yaşlılarda iskemik inmelerin üçte biri atrial fibrilasyon ile birlikte (24-27). Bizim çalışmamızda özgeçmişinde atrial fibrilasyon bulunması ile SVH arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki görülmezken, acil servise başvuran çalışma grubundaki hastaların çekilen EKG'sinde saptanan atrial fibrilasyonla SVH arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptandı. Bunun nedeni olasılıkla, hastaların atrial fibrilasyonlarının daha önceden tespit edilmiş olması, bunun için herhangi bir tedavi almamalarıdır.

Serum homosistein konsantrasyonunu ile karotis aterosklerozu arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma vardır. Malinow ve Nieto, homosistein değerleriyle, karotik arter intima media kalınlığı arasında birliktelik saptadıkları çalışmada, hafif yüksek Hms (> 10.5 mmol/L) düzeyleri saptanan asemptomatik yetişkinlerdeki karotik intimal kalınlığı, plazma Hms düzeyi < 5.88 mmol/L olan hastalara kıyasla artmış olarak saptamışlardır. Aynı çalışmada serum Hms düzeyleri 14-16 mmol/L arasında olan yaşlı hastalarda, < 10 mmol/L altında olanlara kıyasla inme riski 2.8 kat artmış risk belirtilmektedir (28). Sen ve ark.'nın inme ve geçici iskemik ataklı hastalarda yaptıkları klinik çalışmada artmış Hms düzeyleriyle aortik aterom progresyonu arasında ilişki bildirilmiştir (29). Bizim çalışmamızda da literatürleri destekler ölçüde, homosistein yüksekliği ile ekstrakraniyal dopplerde patoloji saptanması arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır.

Homosistein düzeyinin yükselmesinin, bir çok çalışmada ateroskleroz gelişimini artırdığı ve geniş arterlerin tipik aterosklerotik vasküler patolojilerinde olduğu gibi; fibröz intimal plaklar, medial fibrozis ve internal elastik membranın bozulmasına neden olduğu gösterilmiştir (30). Bir çok çalışmada, homosistein konsantrasyonu için ortalama normal değer 5-15 mmol/L olarak bulunmuş, 15 mmol/L üzerindeki değerler vasküler hastalıklar riskini artırdığı saptanmıştır (31). Bizim çalışmamızda ortalama homosistein konsantrasyonunu hasta grubunda 14.6 ± 8.3 mmol/L, kontrol grubunda 8.8 ± 2.1 mmol/L olarak saptanmış ve bu değer inme için ileri derecede risk faktörü olduğu bulunmuştur.

Total homosistein düzeyini etkileyen birçok etken vardır. Bunlar ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, postmenopozal dönem, OKS kullanımı, yüksek kan basıncı ve yetersiz egzersiz olarak sayılabilir (32). Plazma homosistein düzeyinin benzer yaştaki erkeklerde, premenopozal dönemdeki kadınlardan daha düşük olduğu, ancak bu farkın, yaş arttıkça ve menopoz sonrası kadınlarda anlamsız hale geldiği görülmüştür. Diğer taraftan yaş faktörünün etkisinin önemli olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (33). Bizim çalışmamızda iki grup arasında homosistein kan düzeyleri 50 yaş altı ve üstü hastalarda değerlendirilmiş, 50 yaş altı hastalarda homosistein düzeyi ile inme arasında anlamlı ilişki yokken, 50 yaş ve üzeri hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Homosistein düzeyini etkileyen diğer faktörler arasında vitamin B12, B6 ve folik asit düzeyleri sayılabilir. Yapılan çalışmalarda günde 400mg den düşük folat alanların %90'ında total homosistein düzeyinin arttığı gözlenmiştir. Bu kişilere folat yüklemesinden sonra homosistein düzeyinin tahminin altında arttığı görülmüş ve folat yüklemesinden sonra bakılan homosistein için normal değer sınırı 4-8 mmol/L olduğu bulunmuştur. Bu bağlamda plazma homosistein

düzeğini düşürerek, inme riskini azaltmak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Oniki klinik çalışmanın meta analizinde 0.5-5.7 mg/gün folik asit verilmesinin Hms düzeylerini %25 düşürdüğü, bu tedaviye 0.02-1mg/gün Vit B12 eklenmesinin ilave olarak % 7 düşmeye neden olduğu gösterilmiştir (103). Plasebo kontrollü bir çalışmada folik asit (0.65 mg/dl), Vit B6 (10 mg/dl) ve Vit B12 (0.4 mg/dl) içeren kombinasyon tedavisiyle hafif ve orta Hiper-Hms'li hastalarda Hms düzeylerinde belirgin düşme saptanmıştır (34).

Sato ve ark.'nın iskemik inmeli hastalarda yaptıkları vaka kontrollü çalışmada, plazma Hms düzeylerinin kombine Vit B12 ve folik asit alan hastalarda tek tek Vit B12 ve Folik asit alan hastalara kıyasla belirgin olarak daha fazla düştüğü gösterilerek, kombine tedavinin iskemik inmeli hastaların sekonder korunmasında etkili olabileceği sonucuna varılmıştır (35). Amerikan Kalp Akademisi yüksek Hms düzeylerinin düşürülmesinde uygun diyet düzenlemesinin yanısıra 0.4 mg folik asit, 2mg Vit B6 ve 6 mikrogram Vit B12 tedavisi önermektedir (36). Ortalama 5 yıl takipli bir çalışmada karotik doppler ultrasonografide plak saptanan hastalardaki progresyon hızının yüksek doz folik asit (2.5-5 mg/gün) ile birlikte pridoksin ve Vit B12 verilmesiyle azaldığı gösterilmiştir (37). Bizim çalışmamızda iki grup arasında folik asit ve Vit B12 ortalama değerlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmazken, B12 ve folik asit düzeylerinin homosistein konsantrasyonunu etkilemediği kanaatine varılmıştır.

Kreatinin konsantrasyonunu homosistein düzeyini etkileyen diğer bir faktördür. Yapılan bir çalışmada serum kreatinin düzeyi etkilenen ve glomerular filtrasyonun bozulduğu böbrek transplant alıcılarında homosistein konsantrasyonunun yükseldiği gösterilmiştir (38). Bir başka çalışmada böbrek yetmezliği olan, kreatinin klirensinin düşük olduğu hastalarda plazma homosistein konsantrasyonunun arttığı ve mekanizmanın bozulan glomerular filtrasyona bağlı homosistein yıkım ürünlerinin atılımının azalmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür (39). Bizim çalışmamızda kreatinin ile homosistein konsantrasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Hipotiroidizm homosistein düzeyini etkileyen diğer bir faktördür. Yapılan bir çalışmada özellikle serbest T3 düzeyi ile homosistein konsantrasyonunun etkilendiği, hipotiroidizmde, ılımlı homosisteineminin olduğu gösterilmiştir ve bu ılımlı homosisteineminin vasküler hastalık riskini artırdığı bulunmuştur (40). Bir diğer çalışmada hipotiroidizm olan olgularda (TSH ≥ 20 IU/L olanlarda) serum homosistein konsantrasyonunun 12 mmol/L üzerinde olmasının istatistiksel olarak ilişkisi olduğu saptanmıştır (41). Bizim çalışmamızda ise istatistiksel olarak bu bilgileri destekler bulgular saptanmıştır.

Sonuç

Inme, günümüzde özellikle gelişmiş ülkelerde ölüm sebepleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Daha da önemlisi, inme sonrası kalan kognitif ve motor sekeller, üretken bireyleri, psikolojik, fizyolojik ve sosyal açıdan bağımlı hale getirir. Bu durumun ülkeler ekonomisine etkiside oldukça yüksektir.

Serebrovasküler hastalık gibi yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olan bir hastalıkta hiperhomosisteinemi bağımsız bir risk faktörüdür ve hiperhomosisteineminin erken dönemde saptanması ve tedavi edilmesi ile inme riskinin azaltılabileceği düşüncesindeyiz.

Çıkar Çatışması

Bildirilmemiştir

Kaynaklar

1. Malmgren R, Warlow C, Bamford J, Sandercock P. Geographical and secular trends in stroke incidence. *Lancet* 1987; 2: 1196-2000.
2. Warlow CP. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1998; 352 (suppl 3): 1-4.
3. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 1990; 21: 637-76.
4. Dyken ML, Wolf PA, Barnett HJM et al : Risk Factors in Stroke. *Stroke* 1984; 15: 1105-11.
5. Adams HP, Biller J, Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD: Ischemic Cerebrovascular Disease. *Neurology in Clinical Practice* 1996: 993-1031.
6. Rozen R. Methylenetetrahydrofolate reductase in vascular disease, neural tube defects and colon cancer. Chapter 6, Europharma, SA, 1998 available at: (http://www.boehringer-ingelheim.es/workshop_methionina/anglesa/cap6.htm).
7. Graeme J, Hankey, John W. Eikelboon. Homocysteine and stroke. *Current opinion in Neurology* 2001; 14: 95-102.
8. Malinow MR. Plasma homocysteine a risk factor arterial occlusive disease. *J Nutr Suppl.* 4. 1996; 126: 1238-43.
9. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattström LE, Ueland PM, [G2]et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997; 277: 1775-81.
10. Wolf PA, Belanger AJ, D'Agostino RB. Management of Risk Factors. *Neurologic Clinics* 1992; 10: 177-91.
11. Thompson DW, Furlan AJ. Clinical Epidemiology of Stroke. *Neurologic Clinics* 1996; 14: 309-15.[G3]
12. Mc Cully KS, Wilson RB. Homocysteine theory of arteriosclerosis. *Atherosclerosis* 1975; 22: 215-27.
13. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE[G4]. Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann. Rev. Med* 1998; 49: 31-62.
14. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ[G5]. Cigarette Smoking as a Risk Factor for Stroke The Framingham Study. *JAMA* 1988; 259: 1025-9.
15. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *Br Med J* 1989; 298: 789-94.
16. Adams HP, Butter MJ, Biler J, Toffol GJ. Nonhemorrhagic cerebral infarction in young adults. *Arch Neurol* 1986; 43: 793-6.
17. Toumilehto J, Bonita R, Steward A, Nissinen A, Salonen JT. [G6] Hypertension, cigarette smoking, and the decline in stroke incidence in eastern Finland. *Stroke* 1991; 22: 7-11.
18. Wilking SV, Belanger A, Kannel WB, D'Agostino RB, Steel K[G7]. Determinants of isolated systolic hypertension. *JAMA* 1988; 260: 3451-5.
19. Davies L, Wilmshurst EG, McElduff A, Gunton J, Clifton-Bligh P, Fulcher GR[G8]. The relationship among homocysteine, creatinine clearance, and albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1805-9.
20. Strokes J III, Kannel WB, Wolf PA et al. The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among men and women from 35-64 years old: 30 years follow-up in the Framingham study. *Circulation* 1987; 75: 65-73.
21. Murai A, Tanaka T, Miyahara T, Kameyama M[G9]. Lipoprotein abnormalities in the pathogenesis of cerebral infarction and transient ischemic attack. *Stroke* 1981; 12: 167-72.
22. Nubida AR, Masana L, Masdeu S, et al. High-density lipoprotein cholesterol in cerebrovascular disease. *Arch Neurol* 1981; 38: 468.
23. Olah L, Csepany T, Bereczky Z, Kerenyi A, Misz M, Kappelmayer J, et al. Activity of natural coagulation inhibitor proteins in the acute phase of ischaemic stroke. *Debreceni Egyetem, Orvos- es Egeszsegtudomanyi Centrum, Neurologiai Klinika* 2005; 58: 33-9.
24. Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial Fibrillation. A Major Contributor to Stroke in the Elderly. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1561-4.
25. Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke. The Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-8.
26. Halperin JL, Hart RG. Atrial Fibrillation and Stroke. *Stroke* 1988; 19: 937-41.
27. Lin HJ, Wolf PA, Benjamin EJ, D'agostino RB. Newly Diagnosed Atrial Fibrillation and Acute Stroke. *Stroke* 1995; 26: 1527-30.
28. Welin L, Svardsud K, Wilhelmsen L, Larsson B, Tibblin G[G10]. Analysis of risk factors for stroke in a cohort of men born in 1913. *N Engl J Med* 1987; 317: 521-6.
29. Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M, Chambless LE, Bond G. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocysteine in asymptomatic adults. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 1993; 87: 1107-13.[G11]
30. Malinow MR. Plasma homocysteine:a risk factor arterial occlusive disease. *J Nutr Suppl* 4, 1996; 126: 1238-43.
31. Nauck M, Bisse E, Wieland H. Pre-analytical conditions affecting the determination of the plasma homocysteine concentration. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 675-80.
32. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. [G12]Cigarette Smoking as a Risk Factor for Stroke The Framingham Study. *JAMA*, 1988; 259: 1025-9.
33. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattström LE, Ueland PM, [G13]et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997; 277: 1775.
34. Ubbink JB, Becker PJ, Vermeak WJH, Delpont R. Results of B-vitamin supplementation study used in a prediction model to define a reference range for plasma homocysteine. *Clin Chem* 1995; 41: 1033-7.
35. Sato Y, Kaji M, Kondo I, Yoshida H, Satoh K, Metoki N. Hyperhomocysteinemia in Japanese patients with convalescent stage ischemic stroke:effect of combined therapy with folic acid and methylcobalamine. *J Neurol Sci* 2002; 15: 65-8.
36. 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: 178-82.
37. Graham IM, Daly LE. Plasma Homocysteine as a risk factor for vascular disease: The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 17: 989-95.
38. Han H, Dwyer JT, Selhub J, Jacques PF, Houser RF, Park JH, [G14]et al: Serum cystatin c is an independent predictor of total homocysteine levels in stable korean renal transplant recipients with normal serum creatinine. *J Ren Nutr* 2001; 11: 149-54.
39. Davies L, Wilmshurst EG, McElduff A, Gunton J, Clifton-Bligh P, Fulcher GR[G15]. The relationship among homocysteine, creatinine clearance, and albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1805-9.
40. Toft JC, Toft H. Hyperhomocysteinemia and hypothyroidizm. *Ugerskr Laeger* 2001; 163: 4593-4.
41. Morris MS, Bostom AG, Jacques RF, Selhub J, Rosenberg IH[G16]. Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2001; 155: 195-200.