

ARAŞTIRMA YAZILARI**RESEARCH PAPERS****İSKEMİK STROK'TA AKUT VE SUBAKUT DÖNEM HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ**

Sibel K. VELİOĞLU, Cavit BOZ, Necdet ARI, Hüseyin Avni UYDU, Mehmet ÖZMENOĞLU

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Trabzon

ÖZET

Homosistein (Hcy), sülfür içeren doğal vaskülotoksik ve trombojenik bir aminoasittir. Hiperhomosisteinemi son yıllarda iskemik strok risk faktörleri arasında sayılmaya başlamıştır.

Bu çalışmada, daha önce yapılanlardan farklı olarak, iskemik strok'lu olgularda akut ve subakut dönem plazma Hcy düzeyleri incelenmiştir. Hasta grubu 29, kontrol grubu 20 kişiden oluşturulmuştur. Solid faz enzim immuno assay metodu ile ölçülen Hcy değerleri akut, subakut dönemde ve kontrol grubunda çalışılmış, klinik seyir, diğer risk faktörleri, nöroradyolojik görüntüleme bulguları ve bazı laboratuvar parametreleriyle ilişkileri araştırılmıştır.

Ortalama plazma Hcy düzeyi akut dönemde 11.73 ± 9.00 nmol/ml, subakut dönemde 14.52 ± 9.11 nmol/ml ve kontrol grubunda ise 12.02 ± 6.52 nmol/ml bulunmuştur. Subakut dönem düzeylerinde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık göstermeyen düzeyde yükselme gözlenmiştir ($p > 0.05$). Bu sonuç literatürdeki hafif ve orta derecedeki hiperhomosisteineminin iskemik strok için bir risk faktörü olduğu fikrini destekleyebilir. Akut ve subakut dönem ortalama plazma folik asit düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Bu bulgu literatürdeki folat hipovitaminozu-iskemik strok ilişkisiyle uyumlu idi.

İskemik strok sonrası akut dönemde plazma Hcy düzeyleri yüksek çıkmamakta, subakut dönemden itibaren artış olmaktadır. Bu nedenle iskemik strok geçiren hastalarda Hcy düzeylerinin, diğer risk parametrelerinden farklı olarak subakut dönemden itibaren bakılması doğru yaklaşım olacaktır.

Anahtar Sözcükler: İskemik strok, infarkt, homosistein

PLASMA HOMOCYSTEINE IN ACUTE AND SUBACUTE PHASES AFTER ISCHEMIC STROKE

Homocysteine (Hcy) is a natural, vasculotoxic and thrombogenic aminoacid containing sulphur. State of hyperhomocysteinemia has been increasingly counted among the risk factors of ischemic stroke in recent years.

In this study, Hcy plasma levels in the ischemic stroke cases at the acute and subacute periods were evaluated which was different from the ones done before. Control group included 20 individuals and patient group included 25 patients. Relationship between the Hcy levels measured with enzyme immune assay method, and clinical course, other risk factors, neuroradiological imaging, and some laboratory parameters were explored.

In the acute stage, average plasma Hcy level was 11.73 ± 9.00 nmol/ml, and in the subacute period, it was 14.52 ± 9.11 nmol/ml. Average Hcy level of control group was 12.02 ± 6.52 nmol/ml. Levels of subacute period were observed to be increased compared to control group though, it was not found statistically significant. These results support the opinion that the mild and moderate degree hyperhomocysteinemia is a risk factor for ischemic stroke. Average plasma folic acid levels of acute and subacute period were found to be low compared control group. This result is correlated with relation of stroke with folate hypovitaminosis at literature.

After ischemic stroke, in the acute period, plasma Hcy levels do not increase, but in the subacute period increase in the Hcy levels is observed. For this reason, in the patients with ischemic stroke, Hcy measurements may give opinion in the subacute period differently from other risk parameters.

Key words: Ischemic stroke, infarct, homocysteine

GİRİŞ

Homosistein (Hcy), metioninin demetilasyonu ile oluşan bir sülfhidril aminoasittir (1). Şiddetli hiperhomosisteinemi (>100 nmol/ml) erken başlangıçlı ateroskleroz ve serebral iskemik strok'u da içeren tromboembolik olaylarla ilişkilidir (2). Son yıllarda orta derecede hiperhomosisteineminin (20-100 nmol/ml) vasküler bir risk faktörü olduğu gösterilmektedir (3-6). Yapılan çalışmalar serebral ve periferik tıkaçıcı arter hastalığı olanların %23-47'sinde plazma homosistein konsantrasyonlarında artış olduğunu göstermektedir (2,7-10). Serebral iskemik strok'lu

hastalarda yapılan çalışmalarda analizler strok başlangıcından en az bir ay sonra yapılmıştır veya ölçüm zamanı belirtilmemiştir. Akut fazdaki plazma Hcy konsantrasyonlarındaki değişkenliklerle ilgili çok az yayın vardır (11). Subakut faz konsantrasyonları ile ilişkili bir yayın literatürde bulunamamıştır.

Bu çalışmada literatürden farklı olarak iskemik strok'lu hastalarda akut ve subakut dönem plazma Hcy düzeyleri ile bunun klinik, laboratuvar ve nöroradyolojik parametrelerle ilişkileri araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Mart-Ağustos 1999 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Kliniği'ne akut iskemik strok tanısı ile yatırılıp tedavi gören 29 hasta alındı. Kontrol grubu olarak KTÜ Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniği'ne başka şikayetlerle başvuran, iskemik vasküler hastalık öyküsü, belirlenmiş strok risk faktörü ve klinik nörolojik defisitleri olmayan, yaş ve cins olarak hasta grubuyla eşdeğer olan 20 kişi alındı. Kontrol grubunun kranial nöroradyolojik incelemeleri normaldi.

Atrial fibrilasyon ve iskemik kalp hastalığı gibi kardiyak rahatsızlık, serebral hemoraji, tiroid ve böbrek disfonksiyonu, kanser, karaciğer yetmezliği olan, multivitamin veya antikonvülzan ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmediler. Akut iskemik strok tanısı en az iki nörolog tarafından, 24 saatten uzun süren akut fokal nörolojik defisiti olan ve bu defisite yol açabilecek serebrovasküler hastalıktan başka bir hastalığı olmayan hastalar için, BT ve/veya MRI gibi nöroradyolojik görüntülemeyi de içeren, tam bir nörolojik değerlendirmeye konuldu. Hastaların öz geçmişlerinde diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), sigara içimi, dislipidemi ve kalp hastalığı gibi risk faktörleri sorgulandı. Genel fizik muayeneleri yapıldı. Tüm hastaların ve kontrol grubunun total Hcy düzeylerinin yanı sıra, rutin EKG, akciğer grafisi, kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, tam kan-idrar analizleri ve sedimentasyon ile vitamin B12, folik asit, serum lipid düzeyleri çalışıldı. Tüm hastaların ve kontrollerin Lpa, ApoA1 ve ApoB'yi içeren lipoprotein düzeyleri çalışıldı.

Halen antihipertansif tedavi alanlarla, 3 ardışık kontrolde sistolik kan basıncı >140 mmHg, diastolik >90mmHg olanlar HT kabul edildiler. Halen oral hipoglisemik ilaç veya insülin kullananlar ile açlık kan şekeri 120 mg/dl'den yüksek olanlar DM, kolesterol düzeyleri 200 mg/dl'den yüksek olanlar hiperkolesterolemi olarak kabul edildiler.

Tüm hastalardan akut dönem kabul ettiğimiz ilk 72 saatte kan örnekleri alındı. Bir hasta 10.-12. günler olarak kabul ettiğimiz subakut döneme geçmeden eksitus oldu. 4 hasta ise subakut dönemde kan örneği vermeye gelmedi. Toplam 24 hastada subakut dönem kontrol incelemeleri yapıldı. Bu dönemde de plazma total Hcy, vit-B12, folik asit, serum lipidleri, ApoA1, ApoB, ve Lpa tetkikleri yapıldı.

Serebral infarktların klinik olarak subgruplaması Oxford Community Stroke Project Sınıflamasına göre yapıldı (11,12). Subgruplar: 1) total anterior dolaşım infarktları: anterior ve orta serebral arter besleme alanına ait hem kortikal hem de subkortikal semptomlar, 2) parsiyel anterior sirkülasyon infarktları: aynı arter besleme alanlarına ait daha sınırlı ve ağırlıklı olarak kortikal semptomlar, 3) laküner infarktlar: anterior, orta ve posterior serebral veya vertebrobaziler arter besleme alanındaki laküner sendromlar (sensoriyomotor laküner infarktları da içermektedir), 4) posterior dolaşım infarktları: vertebrobaziler veya posterior serebral arter semptomları olarak gruplandırıldılar. Bu subgruplar ile plazma Hcy düzeyleri arasındaki olası bağlantılar araştırıldı.

Akut ve subakut dönem Hcy değerleri ile vit-B12, folik asit, total kolesterol, trigliserid Apo A1, ApoB ve Lpa düzeyleri hem aralarında, hem de kontrol grubu değerleriyle karşılaştırıldı. Hasta grubunda saptanan risk faktörleriyle plazma Hcy düzeyleri arasındaki ilişkiler akut ve subakut dönem sonuçlarıyla birlikte karşılaştırıldı.

Hastaların nörolojik defisitleri Gelmers ve arkadaşlarının kullandığı Modifiye Mathew Skalası (MMS) ile hesaplandı (13). Skorumla akut ve subakut dönemde yapıldı. Hastalar iyi prognozlu (MMS>50) ve kötü prognozlu (MMS<50) olarak gruplandırıldılar. Akut ve subakut dönem nörolojik skor ile Hcy düzeyleri arasındaki ilişkiler araştırıldı.

Laboratuvar incelemeleri ve Hcy tayini: Her iki grupta da kan örnekleri açlık durumunda ve antekübital venden alındı. Hcy tayini için alınan kan örnekleri buz ile çevrelenmiş EDTA içeren tüplere alındı. Santrifüj sonrası elde edilen plazmalar -200 °C de ortalama 3 ay boyunca tüm numuneler toplanana kadar saklandı. Total Hcy düzeylerinin tayininde solid faz enzim immuno assay (EIA) metodu kullanıldı (1,14).

İstatistiksel Yöntem: Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde veriler parametrik koşulları taşımadığından dolayı Wilcoxon testi, Mann Withney-U testi, Spearman Korelasyon analizi ve ki-kare testi kullanıldı. Ölçümsel veriler ortalama ± standart sapma şeklinde ifade edildi.

BULGULAR

Hastaların 16'sı (%55) erkek, 13'ü kadın (%45), yaş ortalamaları 64.9±12.4 (37-85) idi.

Olguların %65'inde HT, %14'ünde DM,

%31'inde sigara içimi ve %48'inde hiperkolesterolemi saptandı. Kontrol grubunun ise 12'si (%60) erkek, 8'i (%40) kadın, yaş aralığı 45-75 (ort. 60 ± 9.2) yıl idi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı istatistiksel farklılık yoktu.

Hasta grubunda akut dönem ortalama plazma Hcy düzeyleri 11.73 ± 9.00 nmol/ml ve subakut dönem düzeyleri 14.52 ± 9.11 nmol/ml olarak bulundu. Kontrol grubunda ise ortalama plazma Hcy düzeyleri 12.02 ± 6.52 nmol/ml bulundu. Akut dönem hcy düzeyleri, subakut dönem ve kontrol grubu düzeylerine göre düşük bulunurken, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.05$). Subakut dönem plazma Hcy düzeyleri, akut dönem ve kontrol grubu düzeylerine göre yüksek bulunmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P>0.05$) (Şekil 1).

Hasta grubunda DM, HT, sigara içimi ve dislipidemi olmasıyla, ortalama plazma Hcy değerleri arasında ilişki saptanmadı ($P>0.05$) (Tablo1). Akut ve subakut dönem Hcy değerleri ile Vit-B12, total kolesterol, trigliserif, ApoA1, ApoB ve Lpa düzeyleri hem kendi aralarında hem de kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmadı ($P>0.05$).

Ortalama plazma folik asit düzeyleri akut dönem, subakut dönem ve kontrol grubunda sırasıyla 8.61 ± 2.8 , 6.3 ± 3.02 ve 6.2 ± 2.74 olarak bulundu. Plazma folik asit düzeyleri, hasta grubunda hem akut hem de subakut dönemde kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla $P=0.0084$, $P=0.0098$) (Şekil 2).

Hasta grubunda yapılan nörolojik durum değerlendirilmesinde, akut dönemde 19 hastanın nörolojik skorları MMS'ye göre 50'nin üzerindeydi (iyi nörolojik skor). Subakut dönemde ise değerlendirmeye alınabilen 24 hastadan 18'i iyi nörolojik skorlu olarak bulundu. Akut ve subakut dönem nörolojik muayene skorları ile, yine aynı dönemlerdeki Hcy düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo2).

Hastalardaki serebral infarkt subgrupları ve infarkt boyutları ile ortalama Hcy düzeylerinin karşılaştırılması tablo 3'de görülmektedir. Buna göre hasta grubundaki infarkt lokalizasyonu ve boyutu ile hastaların plazma Hcy düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmadı.

Tablo 1. Hasta grubundaki risk faktörleri ile ortalama plazma homosistein (Hcy) düzeylerinin akut ve subakut dönemlerde karşılaştırılması

Dönem	Risk Faktörü	Hcy (ort±SD)	P
Akut	HT (+)	11.30±8.40	0.2203
	HT (-)	12.5±10.50	
Subakut	HT (+)	13.20±8.80	0.9268
	HT (-)	17.10±9.70	
Akut	DM (+)	10.21±6.20	0.8494
	DM (-)	11.90±9.50	
Subakut	DM (+)	14.70±9.80	0.7565
	DM (-)	13.70±5.40	
Akut	Sigara (+)	11.10±10.20	0.654
	Sigara (-)	12.00±8.70	
Subakut	Sigara (+)	20.50±14.90	0.2525
	Sigara (-)	12.60±3.60	
Akut	Dislipidemi (+)	11.32±8.41	0.2204
	Dislipidemi (-)	12.5±10.51	
Subakut	Dislipidemi(+)	10.22±9.69	0.8490
	Dislipidemi (-)	11.91±9.52	

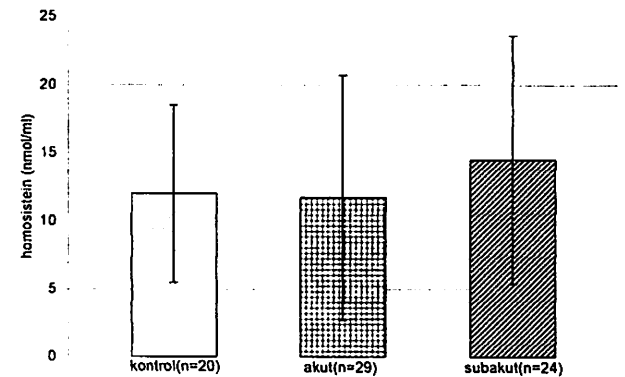
Tablo 2: Akut ve subakut dönemde hastaların nörolojik skorları ile ortalama plazma homosistein (Hcy) düzeyleri arasındaki ilişki

	Akut Hasta sayısı	Hcy (ort±SD) (nmol/ml)	Subakut Hasta sayısı	Hcy (ort±SD) (nmol/ml)
MMS > 50	19	12.18±9.94	18	13.68±7.63
MMS ≤ 50	10	10.86±7.31	6	17.05±13.18
P	0.8543		0.7387	

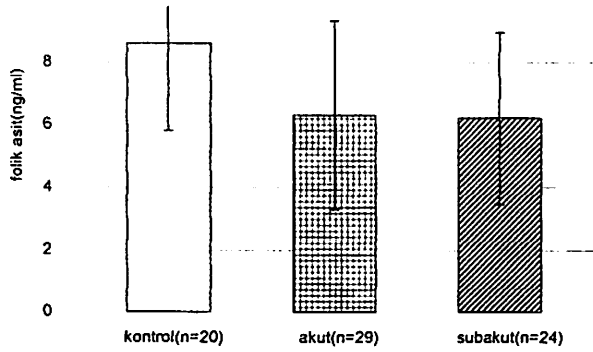
Tablo 3: İnfarkt lokalizasyonu ve boyutu ile ortalama plazma homosistein (Hcy) düzeyleri arasındaki ilişki

Lezyon	Akut			Subakut		
	Hasta sayısı	Hcy (ort±SD) (nmol/ml)	p	Hasta sayısı	Hcy (ort±SD) (nmol/ml)	p
Lokalizasyon						
TADI	10	14.40±7.04	0.3312	7	11.77±2.75	0.5728
PADI	7	11.01±9.63		6	17.71±11.69	
LI	6	11.70±12.26		5	14.74±14.80	
PDI	6	9.28±8.15		6	13.37±3.10	
Boyut						
> 10 mm	21	11.73±7.98	0.5097	17	14.35±7.94	0.7029
≤ 10 mm	8	11.73±11.94		7	14.93±12.23	

TADI: Total anterior dolaşım infarktı, PADI: Parsiyel anterior dolaşım infarktı
LI: Laküner infarkt, PDI: Posterior dolaşım infarktı



Şekil 1. Hasta ve kontrol grubu Homosistein düzeylerinin dağılımı



Şekil 2. Hasta ve kontrol grubu folik asit düzeylerinin dağılımı

TARTIŞMA

Son yıllarda Hcy düzeylerindeki hafif veya orta derecedeki artışlarla periferik vasküler hastalık, iskemik kalp hastalıkları ve iskemik strok gelişimi arasında ilişki olduğuna dair çalışmalar giderek artmaktadır (2,3-6,8,10-12,15-17). İskemik strok'lu olgularda hiperhomosisteinemi prevalansı %18-42 arasında bildirilmektedir (2,8,10). İskemik strok'lu hastalarda yapılan çalışmalarda hcy düzeyleri kontrol guruplarına oranla yüksek bulunmakta ve hafif veya orta derecedeki bu hiperhomosisteineminin strok için bağımsız bir risk faktörü olabileceği bildirilmektedir (10-12,15,18-21).

Literatür gözden geçirildiğinde çalışmaların çoğunda homosistein ölçümünün strok gelişiminden en az 1 ay sonra ve/veya kronik dönemde yapıldığı ya da ölçüm zamanının belirtilmediği görülmektedir. Bilgilerimize göre akut dönemdeki homosistein düzeylerini de içeren ilk çalışma Lindgren ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (11). Bu çalışmada akut dönem plazma homosistein düzeyleri kontrol grubu düzeylerinden anlamlı farklılık göstermemiş ancak kronik dönemde (strok'tan 2-3 yıl sonra) literatür verileri ile uyumlu olarak hcy düzeylerinde anlamlı artış gözlenmiştir (7-13). Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak, iskemik strok'lu olgularda akut ve subakut dönem Hcy düzeyleri araştırılmıştır. Çalışmada literatürle uyumlu olarak plazma Hcy düzeylerinde akut dönemde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlılık göstermeyen düzeyde düşme gözlenmiştir (11). Subakut dönemde ise Hcy düzeylerinde hem kontrol grubu hem de akut dönem sonuçlarına oranla yükselme saptanmış, ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir. Subakut dönemdeki bu yükselme

eğilimi, literatürde akut dönemden en az 1 ay sonra yapılmış ve Hcy düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmuş olan çalışmalarını destekler niteliktedir (11).

İskemik strok'un akut döneminde plazma Hcy düzeylerinde azalmalar olduğu bildirilmektedir (1,7,9,11). Hcy düzeylerindeki azalmaların nedeni olarak akut döneme eşlik eden stres üzerinde durulmaktadır. Bilinmektedir ki akut inflamasyonlu hastalarda serum albümin konsantrasyonları düşmektedir. Plazma Hcy'i için esas bağlayıcı protein olan albümindeki bu azalma, total Hcy miktarında bir azalmaya sebep olabilir. Yine strok'un akut fazında oksidatif oksijen radikallerinin üretiminde artış olması, ardından hcy'i de içeren tiollerin eliminasyon hızındaki değişiklikler de olası neden olabilir denilmektedir (11,22-24).

Biz plazma Hcy düzeyleri ile hasta yaşı ve cinsi, risk faktörleri, nörolojik muayene skorları, infarkt lokalizasyonu ve boyutu arasında bir ilişki saptamadık. Literatür verileri, Hcy düzeyleri ile hasta yaşı, cins ve vasküler risk faktörleri arasında bir ilişki olmadığı şeklindedir (18,25). Lindgren ve arkadaşları total anterior dolaşım infarktı olan hasta subgrubunda diğer infarkt subgruplarına oranla Hcy düzeylerini anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır (11).

Hcy'in remetilasyonu metionin'e dönüşmesinde kofaktör olan folat ve vitB12'nin eksikliğinin hiperhomosisteinemiye neden olabileceğine dair yayınlar vardır (26-28). Çalışmalar, folat hipovitaminozu ile iskemik strok arasında hafif bir ilişki olduğunu gösterir şeklindedir (28,29). Çalışmamızda da akut ve subakut dönem plazma folik asit düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. İskemik strok'ta akut fazdan sonra plazma Hcy düzeylerindeki yükselmenin sebepleri arasında strok'tan sonra hastaların vitamin alımındaki değişiklikler, diğer yaşam stilindeki değişiklikler veya bozulmuş böbrek fonksiyonları olasılıkları üzerinde durulmaktadır (11,29-33). Bu konuda, hastaların vitamin durumlarının homosistein konsantrasyonlarının bir belirleyicisi olabileceği öne sürülmektedir (11,30,31).

Günümüzde strok tedavisinde hala istenilen sonuçlar alınamamaktadır. Bu yüzden strok risk faktörleriyle savaş önem kazanmaktadır. İskemik strok'tan korunmada risk altındaki insanlarda plazma Hcy ve ilgili vitamin düzeyleri rutin olarak bakılabilir. Yine iskemik strok sonrası

akut dönemde plazma Hcy düzeyleri yüksek çıkmamakta, subakut dönemden itibaren artış olmaktadır. Bu nedenle iskemik strok geçiren hastalarda Hcy düzeylerinin, diğer risk faktörlerinden farklı olarak subakut dönemden itibaren bakılması doğru bir yaklaşım olacaktır.

KAYNAKLAR

- Langman LJ, Cole DEC. Homocysteine: cholesterol of the 90s?. *Clinica Chimica Acta*, 1999; 286: 63-80
- Ueland PM, Refsum H, Brattström L. Plasma homocysteine and cardiovascular disease. In: Francis RB Jr, ed. *Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Hemostasis, and Endothelial Function*. New York, NY: Marcel Dekker Inc; 1992
- Meiklejohn DJ, Vickers MA, Dijkhuisen R, Greaves M. Plasma homocysteine concentrations in the acute and convalescent periods of atherothrombotic stroke. *Stroke*, 2001; 32(1): 57-62
- Moller J, Nielsen GM, Tvedegaard KC, Andersen NT, Jorgesen PE. A meta-analysis of cerebrovascular disease and hyperhomocysteinaemia. *Scand J Clin Lab Invest*. 200; 60(6): 491-9
- Choy PC, Mymin D, Zhu O, Dakshinamurti K, OK. Atherosclerosis risk factors: the possible role of homocysteine. *Mol Cell Biochem*. 2000; 207(1-2):143-8
- Conri C, Constans J, Parrot F, Skopinski S, Cipriano C. Homocysteinemia: role in vascular disease. *Presse Med*. 2000; 29(13): 737-41
- Yoo JH, Chung CS, Kang SS. Relation of plasma homocyst(e)ine to cerebral infarction and cerebral atherosclerosis. *Stroke*, 1998; 29: 2478-2483
- Brattström L, Lindgren A, Israelsson B, Malinow MR, Norrving B, Upton B, Hamfelt A. Hyperhomocysteinaemia in stroke: prevalence, cause, and relationships to type of stroke and stroke risk factors. *European Journal of Clinical Investigation* 1992; 22: 214-221
- Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Gahlane S, Fowler B, Graham I. Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. *The New England Journal of Medicine*, 1991; 324(17): 1149-1155
- Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-ages British men. *The Lancet* 1995; 346: 1395-98
- Lindgren A, Brattström L, Norrving B, Hultberg B, Andersson A, Johansson B. Plasma homocysteine in the acute and convalescent phases after stroke. *Stroke* 1995; 26:795-800
- Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*, 1991; 337: 1521-1526
- Gelmers HJ, Gorter K, DeWeerd CJ, Weizer HJA. A controlled trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *N Eng J Med* 1988; 318: 203-207
- Frantzen F, Faaren AL, Alheim I, Nordhei K. An enzyme conversion immunosassay for determining total homocysteine in plasma or serum. *Clin Chem*, 1998; 44(2): 311-316
- Coul BM, Malinow MR, Beamer N, Sexton G, Nordt F, Garmo PD. Elevated plasma homocysteine concentration as a possible independent risk factor for stroke. *Stroke*, 1990;21: 572-576
- Malinow Mr. Plasma homocysteine and arterial occlusive diseases: a mini review. *Clin Chem*, 1995; 41: 173-176
- Nehler MR, Taylor LM Jr, Porter WM Homocysteinemia as a risk factor for atherosclerosis: a review. *Cardiovasc Surg*, 1997; 6: 559-567
- Vila N, Deulofeu R, Chamorro A, Piera C. Plasma homocysteine levels in patients with ischemic cerebral infarction. *Med Clin (Barc)*, 1998; 110(16): 605-608
- Gallai V, Caso V, Paciaroni M, Cardaioli G, Arning E, Bottiglieri T, Parnetti L. Mild hyperhomocyst(e)inemia: a possible risk factor for cervical artery dissection. *Stroke*. 2001; 32(3): 714-8
- Matsui T, Arai H, Yuzuriha T, Yao H, Miura M, Hashimoto S, Higuchi S, Matsushita S, Morikawa M, Kato A, Sasaki H. Elevated plasma homocysteine levels and risk of silent brain infarction in elderly people. *Stroke*. 2001; 32(5): 1116-9
- Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and stroke. *Curr Opin Neurol*. 2001; 14(1): 95-102
- Bilzer M, Lauterburg BH. Glutathione metabolism in activated human neutrophils: stimulation of glutathione synthesis and consumption of glutathione by reactive oxygen species. *Eur J Clin Invest* 1991; 21: 316-322
- Banks MF, Stipanuk MH. The utilization of N-acetylcysteine and 2-oxothiazolidine-4-carboxylate by rat hepatocytes is limited by their rate uptake and conversion of cysteine. *J Nutr*, 1994; 124: 378-387
- El Kossi MM, Zakhary MM. Oxidative stress in the context of acute cerebrovascular stroke. *Stroke*. 2000; 31(8): 1889-92
- Eikelboom JW, Hankey GJ, Anand SS, Lofthouse E, Staples N, Baker GI. Association between high homocyst(e)ine and ischemic stroke due to large- and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke. *Stroke*. 2000; 31(5): 1069-75
- Robinson K, Arheart K, Refsum H, Brattström L, Boers G, Ueland P, et al. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations. Risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. *Circulation*, 1998; 97: 437-443
- Hultberg B, Andersson A, Lindgren A. Marginal folate deficiency as a possible cause of hyperhomocysteinaemia in stroke patients. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 1997; 35(1): 25-28
- Giles WH, Kittner SJ, Anda RF, Croft JB, Casper ML. Serum folate and risk for ischemic stroke. *Stroke*, 1995; 26: 1166-1170
- Lentz SR, Erger RA, Dayal S, Maeda N, Malinow MR, Heistad DD, Faraci FM. Folate dependence of hyperhomocysteinemia and vascular dysfunction in cystathionine beta-synthase-deficient mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000; 279(3): H970-5
- Gariballa SE. Nutritional factors in stroke. *Br J Nutr*. 2000; 84(1):5-17
- Boden-Albala B, Sacco RL. Lifestyle factors and stroke risk: exercise, alcohol, diet, obesity, smoking, drug use, and stress. *Curr Atheroscler Rep*. 2000; 2(2): 160-6
- Gale CR, Ashurst H, Phillips NJ, Moat SJ, Bonham JR, Martyn CN. Renal function, plasma homocysteine and carotid atherosclerosis in elderly people. *Atherosclerosis*. 2001; 154(1): 141-6
- Kes P. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal failure. *Acta Med Croatica*. 2000; 54(4-5): 175-81