



Akut İskemik ve Akut Hemorajik İnmede Risk Faktörü Olarak Homosistein

Türkan Gezici, Ülgen Kökeş, Fazilet Hız, Semra Bilge, Arif Çelebi

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul

Amaç : Serum yüksek homosistein düzeyi, iskemik inmeler için bağımsız, değiştirilebilen, kesinleşmemiş bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Hemorajik inmelerde ise, böyle bir ilişki çok tartışılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, serum yüksek homosistein düzeyinin, akut iskemik inme ve akut hemorajik inmeli hastalarda risk faktörü olarak, anlamlı bir fark gösterip göstermeyeceğini değerlendirebilmektir.

Gereç ve Yöntem: Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniğine Şubat 2005 –Haziran 2006 tarihleri arasında yatırılan, daha önce herhangi bir inme geçirmemiş, akut hemorajik serebrovasküler hastalık tanısı alan 32 olgu ve yine akut iskemik serebrovasküler hastalık tanısı alan 32 olgu değerlendirildi.

İstatistiksel olarak sonuçlar; Mann-Whitney-U testi, tek yönlü varyans analizi, ki kare testi, Pearson korelasyon analizi testi, Dunn's çoklu karşılaştırma testi aracılığı ile değerlendirildi.

Sonuçlar : İskemik serebrovasküler hastalık grubunda, serum homosistein düzeyi ort: $15.9 \pm 5.4 \mu\text{mol /L}$, hemorajik grupta bu düzey ort: $15.8 \pm 6.1 \mu\text{mol /L}$ olarak elde edildi. (normal erişkin serum homosistein düzeyi: $5-14 \mu\text{mol / L}$). İskemik serebrovasküler hastalık grubundaki serum homosistein düzeyi ile hemorajik serebrovasküler hastalık grubundaki serum homosistein düzeyi arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Yorum : Sonuç olarak yaptığımız çalışma, risk faktörü olarak yüksek serum homosistein düzeylerinin akut iskemik ve akut hemorajik serebrovasküler hastalıklar arasında anlamlı bir fark göstermediğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Homosistein, Akut iskemik serebrovasküler hastalık, Akut hemorajik serebrovasküler hastalık

Homocystein As A Risk Factor In Acute Ischemic and Acute Hemorrhagic Cerebral Stroke

Objective : Elevated level of serum homocystein is accepted as a risk factor which is indefinite, changeable and independent for ischemic strokes. However such a relationship in the hemorrhagic strokes has not been vastly discussed. The goal of this study is to investigate whether the elevated serum homocystein level, as a risk factor for the acute ischemic and acute hemorrhagic strokes, shows a meaningful difference or not.

Material and Methods : 32 patients who were hospitalized with diagnosis of acute ischemic stroke and 32 patients who were hospitalized with diagnosis of acute hemorrhagic stroke in the Neurology Department of Taksim Training and Research Hospital between February 2005 and June 2006 were included in the study group. None of these patients belonging to the two groups defined a stroke history.

The results were evaluated by using the following statistical methods; Mann Whitney U, One-way Variance Analysis, Q square test, Pearson Correlation Analysis, Dunn's Multiple Comparison Test.

Results : The average of serum homocystein level in ischemic stroke group and in hemorrhagic stroke group were $15.9 \pm 5.4 \mu\text{mol/l}$, $15.8 \pm 6.1 \mu\text{mol/l}$ respectively (normal adult serum homocystein level is $5-14 \mu\text{mol/l}$). No meaningful difference with respect to homocystein level found between two groups. ($P>0.05$)

Conclusion : This study supported that there is no meaningful difference with respect to the elevation of homocystein level between the studied two-groups.

Key Words: Homocysteine, Acute ischemic cerebrovascular disease, Acute hemorrhagic cerebrovascular disease

İnme, vasküler nedenlere bağlı fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızlı yerleşmesi ile karakterize klinik bir sendromdur.¹Yıllık inme insidansı, 55-64 yaş arasında binde 1.7-3.6, 65-

74 yaş arası binde 4.9-8.9, 75 yaş üzerinde binde 13.5-17.9^{2,3}dir. Tüm inmelerin %89'u iskemiktir.⁴ Hemorajik inmeler ise % 11-14 sıklıkta gözlenmektedir.⁵

Homosistein(hcy), esansiyel bir aminoasit olan methioninin metabolizması sırasında oluşan sülfür içeren bir aminoasittir. Hiperhomosisteinemi, aterosklerotik ve tromboembolik hastalıklar, venöz tromboz için yaygın, bağımsız ve modifiye edilebilir bir risk faktörüdür.^{6,7} Son yıllarda yapılmış çalışmalarda yüksek hcy seviyesi ve serebral infarkt arasında sıkı bir ilişki olduğu gösterilmiştir.⁸

Hcy düzeyi, 15-30µmol/L düşük, 31-100µmol/L orta, >100 µmol/L yüksek hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir.^{9,10}

Yüksek hiperhomosisteinemi, arterioskleroz ve serebral tromboemboli nedeni, orta hiperhomosisteinemi ise vasküler risk faktörü olarak bildirilmiştir.¹¹

Bu çalışmada, serum yüksek hcy düzeyinin, akut iskemik inme ve akut hemorajik inmeli hastalarda risk faktörü olarak, anlamlılığını araştırdık.

MATERYAL METOD

Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniğine Şubat 2005-Haziran 2006 tarihleri arasında, ani şuur bulanıklığı, ekstremitte güçsüzlüğü yakınması ile başvurup, aynı yaş grubunda, akut serebral olay ön tanısı ile yatırılan, daha sonra klinik ve görüntüleme yöntemleri ile akut serebrovasküler iskemik inme (32 olgu) ve akut serebrovasküler hemorajik inme tanısı kesinleşen(32 olgu), toplam 64 olgu çalışmaya alındı.

Çalışma grubuna, inme öyküsü, B12, folik asit, antimetabolit ilaç kullanımı olanlar, dislipidemi, migren, kronik böbrek ve kronik karaciğer yetmezliği, diyabet, hipotiroidi, malignite, hematolojik ve kalp kapak hastalığı olan olgular dahil edilmedi.

Akut serebral inme, ani başlangıçlı ve 24 saatten fazla süren fokal nörolojik defisit olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya alınan olguların tümünde; anamnez, nörolojik muayene bulguları, hematolojik ve biyokimyasal rutin tetkikler (hemogram, sedimentasyon, fibrinojen, glikoz, üre, kreatinin, total lipid, total kolesterol, trigliserit, SGOT, SGPT,GGT, LDH, ALP, tiroid fonksiyon testleri), akciğer grafisi, EKG, kranial BT ve/veya kranial MRG, iskemik hasta grubunda ek olarak; transtorasik ekokardiografi, bilateral karotis ve vertebral sistem doppler USG'nin değerlendirilmesini içeren standart protokol uygulandı.

Olgulardan serum hcy ölçümleri için akut dönemde (ilk iki gün içinde) 4.5 ml'lik EDTA'lı tüplere 5cc venöz kan alındı. Alınan kanların, 2-8 ° C ısı şartları sağlanarak [Soğutmalı santrifüj (GS-6R Centrifuge Beckman USA)], en geç bir saat içerisinde santrifüj edilmek şartıyla plazmaları ayrıldı. Ölçümler için HPLC (High Performance Liquid Cromatography) Shimadzu LC -10 (Japonya), RF-10AXL Shimadzu fluorescence detector (Japonya) ve homosistein kiti (200 testlik Chromsystems, Almanya) kullanıldı.

Normal hcy düzeyi erişkinler için, 5-14µmol/l olarak alındı. Parametrelerin istatistiksel analizleri; ikili grup karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi, gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi, nitel verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi, değişkenlerin birbirleri ile olan ilişkilerini araştırmada Pearson korelasyon analizi testi, Dunn's çoklu karşılaştırma testi aracılığı ile değerlendirildi. P < 0.05 düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 16'sı kadın(% 25),48'i erkek (% 75) olmak üzere toplam 64 hasta alınmıştır. Altısı kadın(%18.8), 26'sı erkek(% 81.3) toplam 32 akut iskemik inme, 10'u kadın(% 31.3) 22'si erkek(% 68.8) toplam 32 akut hemorajik inmeli iki hasta grubu karşılaştırıldı. İskemik grupta yaş ortalaması 58.9 yıl, hemorajik grupta yaş ortalaması 63.2 yıl olarak bulundu.

TOAST sınıflamasına göre, iskemik inmeli olguların, 19'u(%59.3) büyük arter ateroskleroza(BAA), 11'i(%34.4) küçük damar oklüzyonu(KDO), 2'si(%6.3) kardiyembolik(KE) inme idi.

Hemorajik inmeli olguların, 6'sı (% 18.8) lobar hematom, 14'ü(% 43.8) basal ganglion hematomu, 8'i(% 25) talamus hematomu, 1'i(% 3.1) beyin sapı hematomu, 3'ü (% 9.4) serebellar hematomdu.

Ortalama serum hcy düzeyi; iskemik grupta 15.9 ± 5.4µmol/L , hemorajik grupta ise 15.8 ± 6.1µmol/L olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(p>0.05). (Tablo 1)

Her iki olgu grubu arasında iskemik kalp hastalığı, periferik damar hastalığı, ailede inme öyküsü, sigara ve alkol kullanımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı(p>0.05). Hipertansiyon, iskemik inme grubunda, 15 olguda(%46.9); hemorajik inme grubunda ise 25 olguda(% 78.1) vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı(p <0.05).

Atriyal fibrilasyon(AF), İskemik inme grubunda 1 olguda(% 3.1); hemorajik inme grubunda, 7 olguda(% 21.9) gözlemlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı($p < 0.05$). (Tablo 2)

İskemik ve hemorajik inme grubunda, hcy düzeylerinin HT olan ve olmayan olgularda karşılaştırılması sonucu; iki grup arasında, hcy düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu($p > 0.05$). Bu veriler, hcy düzeyi ile HT arasında bir ilişki olmadığını düşündürdü.

Tablo 1. İskemik ve hemorajik grupta hcy, vit B12 ve folik asit düzeyleri

| Değişke | hastalık | Sayı (n) | Ortalama | P |
|------------|-----------|----------|---------------|------|
| Hcy | İskemik | 32 | 15.9±5.4 | 0.93 |
| | Hemorajik | 32 | 15. ± 6.1 | |
| Vit B12 | İskemik | 32 | 320.4 ±163.4 | 0.63 |
| | Hemorajik | 32 | 296.7 ± 231.3 | |
| Folik asit | İskemik | 32 | 7.1± 2.8 | 0.43 |
| | Hemorajik | 32 | 7.6 ± 2.8 | |

Tablo 2. İskemik ve hemorajik grupta hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, periferik damar hastalığı, ailede inme öyküsü, sigara ve alkol kullanımı oranları

| Değişkenler | İSKEMİK | | HEMORAJİK | | P |
|-------------|------------|------------|------------|------------|------|
| | Var | Yok | Var | Yok | |
| HT | 15(% 46.9) | 17(% 53.1) | 25(% 78.1) | 7(% 21.9) | 0.01 |
| İKH | 4(% 12.5) | 28(% 87.5) | 4(% 12.5) | 28(% 87.5) | 1 |
| AF | 1(% 3.1) | 31(% 96.9) | 7(% 21.9) | 25(% 78.1) | 0.02 |
| PDH | 3(% 9.4) | 29(% 90.6) | 3(% 9.4) | 29(% 90.6) | 1 |
| Ailede inme | 2(% 6.3) | 30(% 93.8) | 4(% 12.5) | 28(% 87.5) | 0.39 |
| Sigara | 13(%40.6) | 19(% 59.4) | 13(%40.6) | 19(% 59.4) | 1 |
| Alkol | 7(% 21.9) | 25(% 78.1) | 4(% 12.5) | 28(% 87.5) | 0.32 |

HT:Hipertansiyon PDH: Periferik damar hast.
İKH:İskemik kalp hast. AF:Atrial Fibrilasyon

TARTIŞMA

Homosistein, metionin'den sentezlenen bir amino asittir. Ko-faktör olarak vitamin B₁₂ ve folik asite ihtiyaç duyar. B6, B12, Folik asit vitamini aracılı üç yol ile metabolize edilir. Hcy kan düzeyleri, genetik enzim çeşitliliği ve diyetle vitamin alınımı ile etkilenebilmektedir.^{1, 5, 12, 13}

Hcy veya metabolitine bağlı aterosklerozun mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, çok sayıdaki epidemiyolojik kanıt, koroner, serebral ve periferik damarlardaki ateroskleroz için hafif hiperhomosisteineminin bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur.^{1,7,14-18} Hcy vasküler endotel hücrelerinde hasara neden olarak; endotelin antikoagülan etkisini değiştirip, düz kas hücrelerinde proliferasyona neden olur.^{4,19} Stamler ve arkadaşları ise, hiperhomosisteineminin, güçlü bir vazodilatatör ve trombosit agregasyon inhibitörü olan nitrik oksit endotelial hücrelerden salınımını bozarak trombotik olaylara yol açabileceğini bildirmiştir.² McCully yaptığı

bir seri çalışma ile hiperhomosisteinemi'nin aterosklerotik vasküler hastalıkların patogeneğinde rol oynayabileceğini belirtmiştir.⁶

Hcy, kanda albumine bağlı olarak bulunmaktadır.^{11,20} Serum hcy düzeyleri, serum kreatinin düzeyleri ile yakın ilişkilidir. Diyet alışkanlıkları ve yaşam şekli de hcy düzeyleri üzerinde etkili olmaktadır. Akut inflamatuvar reaksiyonlarda oksidatif stresin artması, serum albumin düzeylerinde azalma oluşması serum hcy düzeyinde artışa neden olur. Serebrovasküler ve periferik vasküler hastalığı olanlarda, hcy düzeyinde, %23-47 artış(ort;15-25 µmol/L) gösterilmiştir. Son dönem böbrek hastalığında, hcy 25-50 µmol/L'ye ulaşmaktadır.^{11,21-34}

Yüksek hiperhomosisteinemi, arterioskleroz ve serebral tromboemboli gelişimi ile yakın ilişkilidir. Orta hiperhomosisteinemi ise vasküler risk faktörü

olup, tıkaçıcı damar hastalıklarına, koroner ve serebral hastalıklara yol açabilir.^{21,22}

Olgularımızdaki hcy düzeyleri ise, hafif hiperhomosisteinemi ile uyumluydu.³⁵⁻⁴⁰ Li ve arkadaşlarının çalışmalarında; iskemik inme grubunda ortalama yaş 60,8 iken hemorajik inme grubunda 58,2(3); Iso ve arkadaşlarının çalışmalarında ise iskemik inme grubunda ortalama yaş 66,3, hemorajik inme grubunda 64,2 idi.³² Olgularımızdaki ortalama yaş literatürle uyumluydu. Çalışmamızda olguların, iskemik inme grubunda % 81,3'ü, hemorajik inme grubunda % 68,8'i erkekti.

Lindgren ve arkadaşları çalışmalarında, genç serebral iskemililerde serum hcy düzeylerini, yaşlı olgulara göre yüksek bulmuştur.²¹ Çalışmamıza alınan, olgularda ortalama yaş iskemik inme grubunda 58,9; hemorajik inme grubunda 63,2 olup; literatürle uyumluydu.

Çalışmamızda iskemik inme grubunda en sık büyük arter oklüzyonu(% 59.3) gözlenmekteydi. İkinci sırada ise küçük arter oklüzyonu(% 34.4) yer alıyordu. Bu sonuç, literatür ile uyumluydu.⁴ Hemorajik inmelerde ise en sık lokalizasyon yeri bazal ganglionlar(% 43.8) ve ikinci sırada talamus idi(% 25).

Li ve arkadaşları, hipertansiyonu, iskemik inmede % 62,2, hemorajik inmede % 65,8 oranında saptamışlar.³ Ülkemizde yapılan MST çalışmasında HT, iskemik inmede % 62,4, hemorajik inmede % 79,2 oranında bulunmuştu. Çalışmamızda iskemik inme grubunda hipertansif hasta oranı % 46,9 iken, hemorajik inme grubunda bu oran % 78,1 idi. İki grup karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlıydı(p=0.01). Özdemir G. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bizim sonuçlarımızla uyumluydu.³⁴

Hipertansiyon, büyük arter tıkanma ve embolizmini kolaylaştırdığı gibi, aynı zamanda idiyopatik atriyal fibrilasyon(AF) için de bir risk faktörüdür.¹⁸ Çalışmamızda, AF varlığı, iskemik inme grubunda % 3,1 iken, hemorajik inme grubunda % 21,9 idi. İki grup karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.02).

Çalışmamızda, hemorajik inme grubundaki AF yüksekliği, HT oranının bu grupta yüksekliğine bağlandı. Her iki olgu grubu arasında iskemik kalp hastalığı, periferik damar hastalığı, ailede inme, sigara ve alkol kullanımı açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamızda, iskemik ve hemorajik inme grupları

hcy, vitamin B12, folik asit ve HDL dışında lipid profili açısından karşılaştırıldığında fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi(P>0,05). HDL oranlarında ise bu fark, istatistiksel olarak anlamlı (p≤0,05) olup; hemorajik inme grubunda ortalama HDL düzeyi, iskemik inme grubundakinden yüksekti.

Hirayasu ve arkadaşları, laküner enfarktta hcy düzeyini daha yüksek bulmuşken; L.Pametti ve arkadaşları büyük arter oklüzyonunda hcy düzeyini yüksek bulmuştur. Le ve arkadaşları büyük arter oklüzyonunda hcy düzeyini ort 14,7, küçük arter oklüzyonunda 14,8, hemorajik inmede 14,6 mmol/L olarak bulmuştu. Çalışmamızda, iskemik inme subgrupları ve hemorajik inmede, yaş, hcy, Vit B12 ve folik asit düzeyleri karşılaştırılıp; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bu durum literatürle uyumluydu.^{23- 33}

Hofmarm ve arkadaşları apolipoprotein E'si dışlanmış fare deneylerinde yüksek hcy düzeyinin; vasküler inflamasyona, arterogeneze, hiperkoagülasyon durumlarına ve değişik derece aterosklerotik plaklara neden olduğunu gösterdiler. Bu aktiviteler MMP-9 gibi dokuda destrukatif enzimlerin artmasına da neden olmaktadır. Bu enzimler aterosklerotik plağın instabilitesine ve rüptürüne neden olmaktadır. Bununla birlikte yüksek hcy düzeyinin hemorajik inmedeki etkisini gösteren çalışmalar çok kısıtlıdır.^{41, 42} Hipertansiyonu olan ve hipertansiyonu olmayan iskemik inme ve hemorajik inme'li olgularda hcy düzeyinin karşılaştırılmasında; istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir. Normalin üstündeki hcy düzeyinde yaklaşık 5 umol/L yükselme, sistolik ve diastolik kan basıncını 0.5- 0.7 mmHg artırmaktadır.⁴³

Hemorajik inme grubunda 32 hastanın 16'sında (% 50) hcy düzeyleri normal sınırların üzerinde iken, iskemik inme grubundaki 32 hastanın 17'sinde (% 53) hcy düzeyi normalin üzerindeydi. Her iki grup arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi(P>0,05). Le ve ark iskemik inmede % 42,0, hemorajik inmede % 41,6 hcy düzeyini normal sınırların üzerinde bulmuşlardı.³ Bulgularımız literatürle uyumluydu.

Sonuç olarak; hafif derecede yüksek hcy düzeyinin iskemik inmeler için bağımsız bir risk faktörü olduğu yönünde birçok araştırma yapılmıştır.^{44, 45} Son zamanlarda da hcy düzeyinin yüksekliğinin hemorajik inmeler için de bağımsız bir risk faktörü olduğu yönünde yayınlar artmaktadır.^{44, 45} Çalışmamızda, iskemik inme ile hemorajik inme arasında risk faktörü

olarak hcy düzeyleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Sonuçlarımız, literatür ile uyumluuydu.

Bununla birlikte yüksek hcy düzeylerinin serebral iskemik vasküler hastalıklarda risk faktörü olduğu, hcy düzeylerinin kontrol altına alınmasının bu riski azaltabileceği, inmelerin koruyucu tedavisinde primer ve sekonder korunmada bilinen diğer risk faktörlerinin yanında hiperhomosisteineminin de gözönünde bulundurulması gerektiğini düşündük. Hipertansiyon, inmelerde iyi bilinen bir risk faktörüdür. Çalışmamızda, yüksek hcy düzeyi ile hemorajik inme gelişimi, HT sıklığı arasında, iskemik inmeli olgulara kıyasla anlamlı bir fark saptamadık. Bunun için, daha kapsamlı araştırmaların gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Cerebrovascular Disorders . A clinical and research clasification. WHO ofset Publ. 1978 No:43.
2. Bonitta R: Epidemiology of stroke. Lancet.1992;339:342-4.
3. Zhaohui Li, et al. Elevated plasma homocystein was associated with hemorrhagic and ischemic stroke. STROKE 2003;34:2085-90
4. Bogusslavsky J, Van Mele G, Regli F: The Lausanne Stroke Registry: Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. Stroke.1998;19:1083-92.
5. Balkan S. Serebrovasküler hastalıklar, Güneş kitabevi Yayınları 2005
6. Boushey CJ, Shirley AA, Beresford SAA. A quantitative assesment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. JAMA. 1995;27: 1049- 57.
7. Ellen KB, Kostense PJ. Hyperhomocysteinemia increases risk of death. Circulation 2000;10 1: 1506- 11.
8. Tsai Michael Y, Garg Uttam, Key Nigel S, et al. Molecular and Biochemical approaches in the identification of heterozygotes for homocystinuria. Atherosclerosis, 1996; 122: 69-77.
9. Graeme J Hankey, et al, clinical usefulness of plazma homoysteine in vascular disease. MJA 2004; 181(6):314-8.
10. Stanfer MJ, Malino MR et al. A prospective Study of Plasma Homocystein and risk of myocardial infarction in US physicians. JAMA 1992;268:877-81
11. Abbot RD, Rodriguez BL, Burchfield CM, et al. Physical activity in older middle aged men and reduced risk of stroke : The Honolulu Heart Program. Am J Epidemiol. 1994;139:881-93.
12. Adams Jr HP, Bendixen BR, Kapelle J. The TOAST inasigators. Classification of subtypes of acut iskemik stroke Defination for use in multicenter clinical trial. Stroke.1993;24:35-41.
13. Ashok P, Radhakrishnan K, et al: Incidence and pattern of cerebrovascular disease in benghazi, Libya J Neurol, Neurosurgery psychiatry 1986;49: 519-53.
14. Charles G. C. Spencer, Steven C. et al: Relationship of homocysteine to markers of platelet and endothelial activation in "high risk" hypertensives. International Journal of Cardiology 94(2004) 293-300.
15. Velioglu Sibel K, Boz C, Ari N, Uydu Hüseyin A, Özmenoglu M. Skemik strokta akut ve subakut dönemde homosistein düzeyleri. Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi., 2003;9: 1-5.
16. Burchfield CM, Curb jD, Rodriguez BL et al. Glucose intolerance and 22 year stroke incidence, The Honolulu Heart program. Stroke.1994;25:951 -7.
17. Kang S, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocysteinemia as risk factor for occlusive vascular disease. Ann Rev Nutr. 1992;12: 279-98.
18. Bushey CJ, Beresford Sa, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assesment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease probable benefits of increasing folic acid intakes. JAMA. 1995; 274: 1049-57.
19. Bethany Van Guelpen et al, Folat, Vitamin B 12, and Risk of Ischemic and Hemorrhagic Stroke: A Prospective, Nested Case-Referent Study of Plasma Concentration and Dietary Intake Stroke 2005 ;36; 1426-31.
20. Eliyahu H, Mizrahi MD, Shlomo Noy MD et al. Furter evidence of Interrelation between homocysteine and hypertension in stroke patients. A cross sectional study. IMAJ. Volum 5 november, 2003; 791-4.
21. Lindgren A, Brattström I, Norrving B, et al. Plasma Homocysteine in Acute and Convalescent Phases After Stroke. Stroke,1995;26:795-8002.
22. Jun-Hyun Yoo, Chin-Sang Chung, Soo-Sang Kang. Relation of plasma Homocysteine to Cerebral Infarction and Cerebral Atherosclerosis. Stroke, 1998;29: 2478-83.
23. John C.Chambers, MD, et al. Improved Vascular Endothelial Function After Oral B Vitamins. Circulation 2000,102:2479-83.
24. Ka He, MD; Anwar Merchant, DMD; Eric B. Rimm, ScD; Bernard A. Rosner, PhD; Meir J. Stampfer, 110; Walter C. Willett, 110; Alberto Ascherio, MD Folate, Vitamin B6, and B12 Intakes in Relation to Risk of Stroke Among Men. Stroke Januar 2004;169-74.
25. Khamasta MA, Cuadreado MJ, Mujic F et al. The Management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody sendrome. N Eng J. Med 1995;332:993- 7.
26. Kumral E, Kumral K: İnme risk faktörleri. Nöropsikiyatri arşivi. 1991;28: 55- 8.
27. Kumral E, Özkaya B, Sağduyu A, Şirin H, Vardarlı E, Pehlivan M, The stroke registry. A hospital based study in the Aegean Region, Izmir, Turkey. Analysis of 2000 patients. Cerebrovascular Dis.1998;8:278-88
28. L.Pametti et al, mild hyperhomocysteinemia is a risk faktör in all etiological subtypes of stroke Neurol sci 2004;25: 13- 7.
29. Modi M, Prabhakar S, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for ischemic stroke: An Indian scenario. Neurology India 2005;53: 297- 301.
30. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. JAMA 1995;274:1526-33 .
31. Herman B, Leyten A, Van Lujik J et al. Epiomiology of stroke in Tilburg; The Netherlands. Stroke.1982;13: 629- 34.
32. Hiroyasu Iso MD et al, serum total homosisteine concentrations and risk of strok and lts subtypes in Japanese Circulation. 2004; 109:2766.
33. P.j KELLY, j.P. Kistler, et al: Inflammation Homocysteine and Vitamin B6 Status After Ischemic Stroke. Stroke 2004;35;12- 5.
34. Özdemir G Ve ark. Türkiyede Beyin damar hastalıkları için major risk faktörleri; Türk çok merkezli strok çalışması. Türk BDH Derg. 2000;6;2: 31- 5
35. James F.Toole, md, M.Rene Malinow, MD, et al: Lowering Homocysteine in Patients With Ischemic Stroke to Prevent Recurrent Stroke, Myocardial Infarction, and Deth. JAMA.2004;291:565- 75.
36. Gravanis J, IB, Histopathology of arteriosclerosis. Braunwald E (ed) atlas of He art Diseases volume 10, 1996.
37. Manson JE, Stampfer MJ, Willet WC et al, Physical activity and incidence of coronary heart disease and stroke in women. Circulation 1995;9 (supp) 5 Abstract Nencini P, et al, mcidence of stroke in young adults in Florence, Italy stroke 1988;19: 977- 81.
39. Fakhrazadeh H, S Ghotbi, R Pourebrahim. Plasma homocysteine concentration and blood pressure in healthy Iranian adults: the Tehran Homocysteine Survey, Journal of Human Hypertension (2005) 19,869- 76.
40. Malmgren R, et al, Geographical and secular trends in stroke incidence Lancet 1987;2: 1196-201.
41. Hofmann MA, Lalla E, Lu Y. Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model. J Clin Invest. 2001; 107: 675- 83.
42. Patrizia Nencin, Crstina Sarti, et al: Acute Inflammatory Events and Ischemic Stroke Subtypes. Cerebrovasc Dis 2003; 15: 215- 21
43. Homocysteine and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988- 1994 Am J Epidemiol 2002;156:1105- 13.
44. Bejot Y, Caillier M, Rouaud O. Epidemiology of strokes. Impact on the treatment decision. Presse Med. 2007 Jan;36(1 Pt 2):117- 27. Epub 2006 Dec 11
45. Sazci A, Ergul E, Tuncer N. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms are associated with ischemic and hemorrhagic stroke: Dual effect of MTHFR polymorphisms C677T and A1298C. Brain Res Bull. 2006 Dec 11;71(1- 3):45- 50. Epub 2006 Aug 15

Yazışma Adresi:

Uz.Dr.ÜLGEN KÖKEŞ

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği.

Sıraselviler cad. Beyoğlu/ İstanbul

Tel : 533 569 02 97

E mail : kokestr@gmail.com