

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

İSKEMİK SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARDA
HOMOSİSTEİNİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

DR. FEVZİ YILMAZ

TEZ DANIŞMANI

YRD.DOÇ.DR.AHMET DEMİRCAN

ANKARA-2006

TEŞEKKÜR

İhtisasım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Yrd.Doç.Dr Ahmet DEMİRCAN ve Yrd.Doç.Dr Ayfer KELEŞ olmak üzere tüm bölüm hocalarıma, tez konusunun planlanmasında ve yürütülmesinde büyük destek sağlayan ve yol gösteren sayın Uzm.Dr.Fikret BİLDİK'e, yakın ilgi ve desteğini gördüğüm hocalarım Sayın Prof.Dr.Sacit Turanlı, Prof.Dr.Bülent Aytaç, Yrd.Doç.Dr.Ş.Gülbin Aygencel ve Yrd.Doç.Dr.Ahmet Karamercan'a, ayrıca asistanlık hayatım boyunca her yönden desteklerini esirgemeyen ve büyük fedakarlıkta bulunan sevgili anneme ve babama, tezimin hazırlık aşamasında yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Ceyla İrkeç (Nöroloji AD Başkanı), bütün asistan arkadaşlarıma, acil serviste çalışan başta hemşire ve paramedikler olmak üzere tüm acil çalışanlarına teşekkür ederim.

Dr.Fevzi YILMAZ

2006-ANKARA

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO DİZİNİ.....	III
ŞEKİL DİZİNİ.....	IV
KISALTMALAR DİZİNİ.....	V-VI
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1-4
GENEL BİLGİLER.....	4-24
MATERYAL VE METOD.....	24-28
BULGULAR.....	28-41
TARTIŞMA.....	41-49
SONUÇ.....	49-51
ÖZET.....	51-53
KAYNAKLAR.....	53-67
EK.....	67-69

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. İskemik inme risk faktörleri

Tablo 2. İnme ile ilişkisi kesin olmayan risk faktörleri.

Tablo 3. Araştırmaya katılan hastaların bazı demografik özelliklerinin, sigara, alkol ve ilaç kullanımlarının vaka ve kontrol gruplarına göre dağılımı

Tablo 4. Araştırmaya katılan hastaların özgeçmiş özelliklerinin vaka ve kontrol gruplarına göre dağılımı.

Tablo 5. Araştırmaya katılan hastaların bazı vital bulgularının ortalama ve standart sapmalarının vaka ve kontrol gruplarına göre dağılımı.

Tablo 6. Araştırmaya katılan hastaların tam kan sayımı sonuçlarının vaka ve kontrol gruplarına göre dağılımı.

Tablo 7. Araştırmaya katılan hastaların bazı biyokimya değerlerinin ortalama ve standart sapmalarının vaka ve kontrol gruplarına göre dağılımı.

Tablo 8. Araştırmaya katılan hastaların bazı biyokimya değerlerinin vaka ve kontrol gruplarına göre dağılımı.

Tablo 9. Araştırmaya katılan hastaların kan lipit seviyelerinin ortalama ve standart sapmalarının vaka ve kontrol gruplarına göre dağılımı

Tablo 10. Araştırmaya katılan hastaların EKG, tomografi ve USG sonuçlarının hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı.

Tablo 11. 50 yaş altı ve 50 yaş üstü hasta ve kontrol grubunda homosistein, ürik asit, folik asit, vitamin B12, protein C, protein S ve antitrombin3 dağılımı.

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Homosisteinin transsülfürasyon ve remetilasyon metabolize yolları

Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunda EKG grafiği

Şekil 3. Hasta grubunda tomografi ve doppler USG grafiği.

Şekil 4. Hasta ve kontrol grubunda Vitamin B12 dağılımı.

Şekil 5. Hasta ve kontrol grubunda folik asit dağılımı

Şekil 6. Hasta ve kontrol grubunda Homosistein dağılımı

KISALTMALAR DİZİNİ

SVH: Serebrovasküler hastalık

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

GİA: Geçici iskemik atak

OKS: Oral kontraseptif

APC: Aktive protein C

PNH: Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri

TTP: Trombotik trombositopenik purpura

HÜS: Hemolitik üremik sendrom

DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon

PC: Protein C

PS: Protein S

AT-III: Antitrombin III

Hms: Homosistein

MTHFR: Metilentetrahidrofolat redüktaz

MS: Metiyonin sentetaz

CBS: Sistatyonin B-sentetaz

CL: Sistatyonin γ liyaz

BHMT: Betain homosistein metil transferaz

MT: Metil transferaz

SAM: S-adenozil metiyonin

SAH: S-adenozil homosistein

THF: Tetrahydrofolat

DMG: Dimetilglisin

GİRİŞ VE AMAÇ

İnme (stroke) 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. İnme insidansı güvenilir çalışmaların yapılabildiği beyaz popülasyonların çoğunda birbirine yakındır ve ortalama olarak bir yılda, her 1000 kişide 2 yeni inmenin ortaya çıktığı hesaplanmıştır. 45-84 yaşları arası bu oran 4/1000 çıkmaktadır. İnme prevalansı bir toplumda yaşayan ve inme geçirmiş olan insanların oranı olarak tanımlanır ve 6/1000 civarındadır. İnme mortalitesinde batı ülkelerinin çoğunda ve Japonya’da son elli yıldır süregelen bir azalma izlenmektedir. Buna rağmen, gene yıllar içinde toplumdaki yaşlı insan oranındaki artışa bağlı olarak inme ve inmeye bağlı ölümlerin mutlak sayısı artmaktadır. 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. Böylece inme, toplumda üçüncü en sık ölüm nedeni olmasının yanısıra, erişkinlerde ilk sırada gelen maluliyet nedenidir. Nörolojik hastalıklar nedeniyle hastaneye yatan olguların yarısından fazlasını inmeli hastalar oluşturmaktadır(1,2).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’de halen yıllık yaklaşık 700,000 stroke hastası tespit edilmekte, bunların sadece üçte ikisi sağ kalabilmekte ve stroke ölüm sebepleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Hastaların akut tedavisi, uzun dönem bakımı ve hastaların üretimden düşmeleri bireye ve topluma ağır maliyetler getirmektedir(3). Stroke sonrası oluşan bilişsel ve motor sekeller, bireyleri fizyolojik, psikolojik ve sosyal açıdan bakıma muhtaç hale getirmektedir. Bunun ekonomik açıdan

anlamı ABD’de yıllık 30 milyar dolar, hasta başına ise yaklaşık 50,000 dolar maliyettir(4).

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. 1990 *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) serebrovasküler hastalık sınıflamasına göre asemptomatik olgular, fokal beyin disfonksiyonu, vasküler demans ve hipertansif ensefalopati SVH’ ın alt gruplarıdır. İnme (stroke) ise; fokal serebrovasküler hastalığa bağlı (serebral enfarkt, intraserebral hemoraji veya subaraknoid kanama) ani gelişen nörolojik defisiti tanımlamakta kullanılan bir terimdir(5). İnmelerin yaklaşık %80’ni iskemik, %20’sini ise hemorajik serebrovasküler hastalıklar oluşturur(6).

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 ateroskleroza gibi risk faktörleri tedavi veya kontrol edilebilmektedir(7). Son yıllarda özellikle tedavi edilebilir risk faktörlerinin araştırılmasına ağırlık verilmiştir. Homosistein ve lipoprotein(a) aterosklerotik damar hastalığına yol açan risk faktörlerinden olup, önem kazanmaya başlamıştır.

Bu çalışmada, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilimdalı 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 olmadığının belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

İNME; TANIM VE SINIFLAMA

İnme, beynin bir bölgesine giden kan akımının herhangi bir sebeple bozulmasıyla meydana gelir(8). Serebrovasküler olay olarak da adlandırılan stroke; tromboz, emboli ve kanama gibi heterojen etyolojik nedenlerle meydana gelen nonspesifik bir terimdir(9).

1990 NINDS tarafından önerilen klinik sınıflandırma şöyledir(1).

1-Asemptomatik Serebrovasküler Hastalıklar: Vasküler hastalığa ait serebral ve retinal semptomlar olmaksızın, beyin enfarktı veya ekstrakraniyal arterlerde asemptomatik darlık saptanan olguları kapsamaktadır.

2-Fokal beyin disfonksiyonu ile giden serebrovasküler hastalıklar:

I-Geçici İskemik Atak: İskemik kökenli olduğu düşünülen ve en fazla 24 saat süren, nörolojik defisiti açıklayacak başka bir neden bulunmayan, fokal beyin disfonksiyonu epizodları olarak tanımlanmaktadır.

II-İskemik Stroke: Hızlı gelişen ve 24 saatten uzun süren veya ölümle sonlanabilen, serebrovasküler hastalık dışında nedeni olmayan fokal, nörolojik defisitle giden bir tablodur.

a-Aterotrombotik Stroke: Ekstrakraniyal ve majör intrakraniyal arterlerin belirli bölgelerinin aterosklerotik lezyonları sonucu oluşan enfarkt tipidir.

b-Embolik Stroke: Kardiyoembolik stroke tanısının temelini kardiyak-transkardiyak emboli kaynağının gösterilmesi, serebral aterosklerotik lezyonların yokluğu ve strokeun laküner özellikler taşıması oluşturmaktadır.

c-Laküner Enfarkt: Sıklıkla küçük penetran arterlerin tutulumundan oluşan küçük lezyonlara ait bir klinik tablodur.

3-Vasküler Demans: Alzheimer tipi demanslardan sonra %25 gibi oranla en sık görülen demans tipi olup, beyinde multipl iskemik lezyonların varlığı ile karakterizedir.

4-Hipertansif Ensefalopati: Sistemik kan basıncının (KB) aniden yükselmesi ve sürekliliği sonucu gelişebilir. Primer olarak iyi kontrol altında olmayan kronik hipertansiyonlu hastalarda ortaya çıkar. Kan basıncının hızla yükselmesi ile birlikte baş ağrısı, bilinç bozukluğu, epileptik nöbetler ve bazen geçici nörolojik defisitler görülür. En önemli patolojik özelliği fokal veya yaygın beyin ödemidir.

İNME; RİSK FAKTÖRLERİ

Bir hastalığın oluşmasında yatkınlık yaratan etkenler risk faktörü olarak tanımlanır. İnme risk faktörleri; İnmenin subtipi, risk faktörünün değiştirilebilirliği ve inme ile ilişkisinin bilimsel kesinliği dikkate alınarak sınıflandırılabilir.

Tablo1 ve tablo 2’de iskemik inme ile ilişkili kesin ve kesin olmayan risk faktörleri sıralanmış, izleyen metinde ise bunların önemlileri tartışılmıştır(2,10,11).

Tablo 1: İskemik inme ile ilişkili kesin risk faktörleri

I-Değiştirilemeyen risk faktörleri
Yaş
Cins
Hereditör/ailesel özellikler
İrk/etnisite
Coğrafi bölge
II- Değiştirilmesiyle inme önlenmesinde değeri kanıtlanmış risk faktörleri
Hipertansiyon
Kalp hastalıkları (Atrial fibrilasyon, infektif endokardit, mitral stenoz, yakın tarihli geniş miyokard infarktüsü)
Sigara
Yüksek kan kolesterolü ve lipitler
Orak hücreli anemi
Geçici iskemik ataklar
Aseptomatik karotis stenozu
III- Değiştirilmesiyle inme önlenmesinde olası (henüz kanıtlanmamış) yararı olan risk faktörleri
Diabetes Mellitus
Hiperhomosistinemi
Sol ventrikül hipertrofisi (EKG ile)

Tablo 2: İnme ile ilişkisi kesin olmayan risk faktörleri.

Kalp hastalıkları (kardiyomiyopati, segmental hareket bozuklukları, nonbakteriyel endokardit, mitral anüler kalsifikasyon, mitral valve prolapsusu, aort stenozu, patent foramen ovale, atriyal septal anevrizma)
Oral kontraseptif kullanımı
Alkol kullanımı
Zararlı madde kullanımı
Fiziksel inaktivite
Obezite
Yüksek hematokrit düzeyi
Diyet
Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı
Stres
Migren
Hiperkoagülabilité ve inflamasyon (Fibrin oluşumu ve fibrinoliz, fibrinojen, antikardiyolipin antikorları)
Subklinik hastalıklar (artmış intima-media kalınlığı, aort aterom plakları, azalmış bilek-kol kan basıncı oranı, MRI/BT’de infarkt benzeri lezyonlar)
Sosyo ekonomik özellikler
Mevsim ve iklim

Yaş: İnme ile ilişkili en önemli risk faktörüdür(12). Yaşla birlikte inme insidansında önemli bir artış olmakta ve iskemik inme vakasının büyük çoğunluğunu 65 yaşın üzerindeki kişiler oluşturmaktadır(13). Garraway ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 1960-1964 yılları arasında 55-59 yaşları arasında yıllık ortalama inme oranı 209/100.000 iken, aynı oran 80 yaş ve üzeri grupta 2932/100.000 olarak bulunmuştur(14). Aynı çalışmanın devamında 1970-1974 yılları arasında 55-59 yaşları arasında yıllık inme oranı 205/100.000 iken 80 yaşın üzerindekilerde 1287/100.000 olarak saptanmıştır. Yaş aynı zamanda inme prognozunu da etkilemektedir. Nakayama ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 3 haftalık mortalite oranı 54 yaş altında % 7.4 iken, 85 yaşın üzerinde ise % 39.4 olarak bulunmuştur(15).

Cinsiyet: Erkeklerde inme insidansı kadınlara göre daha fazladır. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda erkeklerde inme mortalitesi kadınlardan % 23 - % 115 daha yüksek bulunmuştur. Bonita ve arkadaşlarının 1970-1985 yılları arasında 40-69 yaşları arasında yaptıkları çalışmada, inme mortalitesi erkeklerde daha yüksek olmakta ve inme sonrası iyileşme kadınlarda daha iyi olmaktadır(16).

Aile öyküsü: Aile öyküsü artmış inme insidansında önemli belirleyici olarak düşünülse de, epidemiyolojik çalışmalar yeterli değildir. Framingham çalışmasına göre anne ve babadaki inme öyküsü çocuklarda artmış inme riskine neden olmaktadır(17).

İrk: Afrika kökenli Amerikalılarda inme riski beyaz Amerikalılara göre iki kat daha fazladır. Bunun sebebi Afrika kökenli Amerikalılarda inme için risk faktörü olan diyabet, hipertansiyon, sigara, aşırı alkol tüketimi, orak hücreli anemi ve kalp hastalıklarının daha sık görülmesinden kaynaklanmaktadır(4).

Diyet: Japonyada diyet alışkanlıkları sebebiyle kontrol edilemeyen hipertansiyon ve diyet içeriğinde fazla miktarda doymuş yağ olmasının inme riskini artırdığı belirtilmektedir(17).

Coğrafi bölge: Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nın çalışmaları ile ve farklı çalışmalar sonucunda önemli risk faktörlerinin coğrafi alanlarla toplandığı tespit edilmiştir(18).

Sigara: Sigara kullanılması inme riskini % 50 oranında artırmaktadır. Sigara ayrıca yaş, hipertansiyon ve diyabetten bağımsız olarak artmış karotis ateroskleroza ile yakından ilişkili bulunmuştur. Sigara içimi kan fibrinojen düzeyini, trombosit agregasyonunu ve hemotokriti artırmaktadır. Bunun sonucunda kan viskozitesi yükselmektedir. Yapılan çalışmalar, sigaranın koroner kalp hastalıklarını artırdığı oranda beyin damar hastalıklarını da artırdığını göstermektedir. Aynı zamanda kalp hastalıklarını artırarak dolaylı yoldan beyin damar hastalıkları riskini de artırmaktadır. Sigara içiminin inme üzerindeki riski içmeyenlere oranla 1.5-2.9 kattır(12). Sigaranın bırakılmasıyla yıllık 60.000'den fazla inme olayının önüne geçilebilmektedir. Sigarayı bırakan insanların inme riski 5-10 yıl sonra sigara içmeyenlerle aynı seviyeye inmektedir(19,20).

Alkol: Alkolün iskemik inme üzerindeki etkisi bifaziktir. Hafif ve orta derecede alkol kullanımı inme riskini hiç kullanmayanlara göre azaltmaktadır. Alkolün bu koruyucu etkisi prostasiklin artışı, HDL-LDL kolesterol konsantrasyonundaki değişikliklerle bağlantılıdır. Düşük ve orta düzeyde alkol kullanımı HDL kolesterol düzeyini artırmakta, bu da koroner kalp hastalıkları insidansını azaltmakta, kalp hastalığı kökenli inme riskini ve karotis ateroskleroza bağlı inme oranını azaltmaktadır(21). Yüksek düzeyde alkol kullanımı, hipertansiyon, hipertrigliseridemi,

kardiyomyopati veya aritmi, hiperkoagülopatiye sebep olmakta, bunun sonucunda da beyin damar hastalığı insidansı artmaktadır(17).

Madde kullanımı: Madde kullanımına bağlı her tipte inme görülebilmektedir. Amfetamin ve psikostimülan ilaçlar sıklıkla vaskülitte yol açarak inmeye neden olurlar. Kokain genelde hemorajiye, fakat iskemik olaya da neden olmakta, sonuçta kognitif yıkım ve beyin atrofisine yol açmaktadır. Parenteral uyuşturucu kullanımı emboli, karaciğer yetmezliği, endokardit ve bunların sonucunda da inme riskini artırmaktadır(22).

Hayvansal protein alımı: Homosistein nedenleri arasında, hayvansal protein alımının (metiyonin alımı) da önemli bir faktör olduğu bilinmektedir(23).

Hipertansiyon: Hipertansiyon yapılan çalışmalarda inme için yaştan sonra en önemli risk faktörüdür(24). Sistolik ve diastolik hipertansiyon ile inme arasında kuvvetli, bağımsız bir ilişki vardır. Yapılan çalışmalarda hem sistolik (>140 mmHg) hem de diastolik (>90 mmHg) kan basıncı yükselmesinin önemli oranda inme riskini artırdığı bildirilmektedir. Hipertansiyon ve inme arasındaki ilişki kadın ve erkeklerde, bütün yaş gruplarında ispatlanmıştır(25-27). Collins ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 5 yıl boyunca diastolik kan basıncında 5-6 mmHg düşme sağlanmasıyla inmelerde % 42, sistolik kan basıncında 2.6 mmHg düşme sağlanmasıyla da % 36 oranında azalma saptanmıştır(28).

Diyabetes Mellitus: Diyabet beyin damar hastalıkları için önemli bir risk faktörüdür. Diyabetiklerde inme insidansı 2.5-3.5 kat artmaktadır (24). Diyabetiklerde ayrıca hipertansiyon, hiperlipidemi ve obezitenin de sık görülmesi nedeniyle inme riski artmaktadır. Diyabet ayrıca inme vakalarının mortalite ve morbiditesini de artırmaktadır. Diyabetle hipertansiyonun sıklıkla birlikte olması, diyabetin bağımsız bir

risk faktörü olarak belirlenmesini zorlaştırmaktadır(29). Hemorojik inmelerde diyabetin risk faktörü olarak etkisi henüz kanıtlanamamıştır(30).

Geçici iskemik ataklar (GİA): GİA'lar bir sonraki inme için önemli bir risk faktörüdür. GİA sonrası inme görülme ihtimali en fazla ilk ay içerisinde ve bu risk yılda %15 - %20 dolayındadır. Tüm inmeli hastaların yaklaşık % 10'u GİA öyküsü vermektedir(1,2,22,31).

Kardiyovasküler hastalıklar: Kalp hastalıkları inme riskini 2-4 kat artırmaktadır. Hipertansiyondan bağımsız koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, EKG ile saptanan sol ventrikül hipertrofisi, ST-T değişikliği, R yüksekliği inme için risk faktörüdür(12,22,26). Beyin damar hastalıkları, kalp hastalıkları ile benzer risk faktörlerine sahiptirler ve sıklıkla birlikte görülmektedirler. İnme geçiren hastalarda kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsü geçirme yüzdesi oldukça yüksektir(32). Framingham çalışmasına göre inme riski koroner kalp hastalığında 3 kat, kalp yetmezliğinde ise 5 kat artmaktadır(33). Rochester, Minnesota'da yapılan bir çalışmada koroner kalp hastalığı inme riskini 2.2, kalp yetmezliği de 1.7 kat artırmaktadır(34). Romatizmal kalp hastalığı olan hastaların % 20'si hayatlarının bir döneminde tromboembolik hadise geçirmektedirler. Bu % 20'nin % 40'nı embolik inme oluşturmaktadır. Bu hastalarda atriyal trombus olması yada atriyal fibrilasyon gelişmesi inme riskini % 10'dan % 30-40'a kadar çıkarmaktadır(35).

Atriyal fibrilasyon: İnme için önemli bir risk faktörüdür. Framingham çalışmasına göre 30-39 yaşları arasında atriyal fibrilasyon için yaş spesifik insidans 0.2/1000 iken 80-89 yaşları arasında 39/1000 olarak saptanmıştır. Diğer çalışmalarda bu bilgiyi doğrulamakta atriyal fibrilasyonun inme riskini 5 katına çıkardığını göstermektedir. Tüm iskemik inmelerin % 15'i ve yaşlılarda iskemik inmelerin üçte biri

atriyal fibrilasyon ile birlikte(36-39). Romatizmal kalp hastalığı ile birlikte atriyal fibrilasyonun bulunması inme riskini 17 kat artırmaktadır(35).

Sol ventrikül hipertrofisi (EKG ile): Framingham çalışmasına göre sol atriyal dilatasyonu olan hastalarda olmayanlara göre inme insidans ve mortalite oranının yüksek olduğu saptanmıştır. İnmeli hastalarda yaş ve hipertansiyonun etkisiyle EKG bulgularının ortaya çıktığı söylenmektedir(40-41).

Yüksek hematokrit ve fibrinojen düzeyi: Hematokrit ve fibrinojen düzeyinin yükselmesi kanda hiperviskoziteye neden olmaktadır. Bu da ileri derecede stenozu olan büyük serebral arterlerde tıkanmaya katkıda bulunmaktadır. Fibrinojen, aterogenez ve arteriyel trombus oluşumundan sorumludur. Yapılan çalışmalar inme ve kardiyovasküler hastalık insidansında fibrinojenin bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Ayrıca fibrinojen inme için yaş, yüksek hematokrit düzeyi, obezite, hipertansiyon ve diyabet gibi risk faktörleri ile pozitif korelasyon göstermektedir(17,22).

Migren: İnme ve migren ilişkisi konusunda belirsizlik vardır. İnme hastalarının %10'unda migren öyküsü vardır. Bu oran genel popülasyonda görülme oranına yakındır. Migren kesin risk faktörü olarak kabul edilmekte olup, ancak daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır(22).

Yüksek kan kolesterol düzeyi: Japonya'da yapılan bir çalışmada inmeli hasta otopsilerinde yüksek kolesterol düzeyleri olan hastalarda kortikal arter infarktlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir(42). Hachinski ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, artmış trigliserit ve LDL kolesterol düzeylerinin iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır(43).

Oral kontraseptif (OKS) kullanımı: OKS'ler özellikle iskemik inme olmak üzere beyin damar hastalıkları için önemli bir risk faktörüdür. OKS kullanan kadınların iskemik inme riski kullanmayanlara göre 6-19 kat daha yüksektir. OKS östrojene bağlı olarak fibrinojen ve bazı pıhtılaşma faktörlerini (Faktör VII, VIII, IX, X, XII) yükselterek hiperkoagülopatiyeye yol açmaktadır(17,44).

Hareket azlığı: Fizik aktivitenin aterosklerotik hastalıklarda risk faktörleri üzerine olumlu etkisi olduğu düşünülmektedir. Fakat fiziksel inaktivitenin inme üzerine etkisini saptamak güçtür(45).

Obezite: Risk faktörü olarak obezitenin spesifik bir etkisi bilinmemektedir. Obezite kalp hastalıkları için önemli bir risk faktörüdür ve bu yolla ikincil inme sebeplerinden sayılabilir(17).

Asemptomatik karotis stenozu: Beyin damar hastalığı öyküsü olmayan bir kişide fizik muayenede karotis üfürümü saptanması inme riskini artırmaktadır. Üfürüm duyulan taraf ile ilk serebral infarkt gelişen arter alanı her zaman paralellik göstermektedir. Karotis üfürümü olanlarda yıllık inme insidansı % 1-2 oranındadır. Genel popülasyonda 65 yaş üzerinde anlamlı (% 50'nin üzeri) asemptomatik karotis stenozu saptanmıştır(46).

Protein C, Protein S ve Antitrombin III eksikliği (Hiperkoagülopati):

Tromboz, dolaşan kanda kalıtsal veya akkiz bir çok faktörün sebep olduğu, trombotik ve antitrombotik mekanizmaların dinamik olarak dengelenmesinde ortaya çıkan bir bozukluk sonucu hemostatik bir olayın gelişmesidir(47).

Trombozun fizyopatolojik tanımı ilk olarak 1897 yılında Virchow tarafından yapılmış ve Virchow triadı olarak da kabul edilen üç faktörün rolü olduğu ileri sürülmüştür. Bu faktörler; damar duvarındaki değişiklikler, kan akımındaki değişiklikler

ve kanın koagulabitesindeki değişiklerdir. Hiperkoagulabite geniş anlamda, normal bir kişide tromboza neden olmayan durumlarda tromboz riskinin olmasıdır. Nedeni ne olursa olsun tromboza kalıtsal bir yatkınlık varsa trombofiliden söz edilir(48).

Hiperkoagulabilite primer veya sekonder sebeplere bağlı olabilir(49,50). Patoloji antitrombotik plazma proteinleri ve fibrinolitik moleküllerle ilgili ise primer hiperkoagulabilite durumu, trombozun nedeni iyi açıklanamıyorsa veya multifaktöriyel ise sekonder hiperkoagulabilite durumu söz konusudur. Sekonder hiperkoagulabilite daha sık olmasına karşın tromboz ailesel ise, erken ve alışılmamış yerlerde oluşmuşsa, arteriyel ve venöz tromboz birlikte ise ve antikoagulan tedaviye iyi cevap alınamıyorsa primer tromboza neden olan genetik risk faktörlerini öncelikle düşünmek gerekir.

Primer hiperkoagülabiliteye yol açan sebepler

- Protein C eksikliği
- Protein S eksikliği
- Antitrombin III eksikliği
- Faktör V Leiden'e bağlı aktive protein C (APC) direnci
- Fibrinolizis anormallikleri
 - Plazminojen eksikliği
 - Displazminojenemi
 - Plazminojen aktivatör eksikliği
 - α -2 makroglobulin eksikliği
- Diğer sebepler
 - Disfibrinojenemiler
 - Homosisteinemi
 - Heparin kofaktör II eksikliği

- Histidinden zengin glikoprotein artışı

Sekonder hiperkoagülabiliteye yol açan sebepler

- Vasküler endotel anormallikleri
 - Ateroskleroz
 - Diyabetes mellitus
 - Vaskülit
 - Prostetik kapak, vasküler greftler
 - Homosisteinemi
- Trombosit anormallikleri
 - Myeloproliferatif hastalıklar
 - Trombositoz
 - Hiperlipidemi
 - Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH)
 - DM
- Koagülasyon ve fibrinolitik anormallikler
 - Malignite
 - Oral kontraseptifler
 - Vit K bağımlı faktör konsantrasyonunun infüzyonu
 - Nefrotik sendrom
- Hipervizkozite (Polistemia vera, plazma hücre diskrazileri, lösemi, orak hücre hastalığı)
- Staz (immobilizasyon, konjestif kalp yetmezliği, variköz oluşumlar)
- Diğer veya kombine anormallikler
 - Gebelik

- Heparine bağı trombositopeni veya trombositoz
- Lupus inhibitör sendrom
- Trombotik trombositopenik purpura (TTP) veya Hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve diğer mikroanjiyopatiler
- Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK)

Vücuttaki iki önemli antikoagulan mekanizma, plazma proteinleri ve endotel hücre yüzeyi arasındaki yakın etkileşime dayanır(51). İlk mekanizmada; heparin benzeri moleküller antitrombin (AT) III'ü bağlar ve aktive eder. Aktive antitrombin III, trombin, faktör Xa ve diğer pıhtılaşma faktörlerini inaktive eder. Diğer antikoagulan mekanizmada ise; endotel hücreleri yüzeyinde bulunan trombomodülin reseptörü trombini bağlar. Trombin ile trombomodülin arasında oluşan bu kompleks, doğal bir antikoagulan olan protein C'yi (PC) aktive eder. Aktive protein C (APC), faktör Va ve VIIIa'nın enzimatik olarak yıkımını sağlar, böylece dolaylı yoldan antikoagulan aktivite gösterir. PC'nin aktivasyon sürecinde protein S (PS) kofaktör olarak rol oynar(51).

Yapılan çalışmalarda bu koagülasyon inhibitörlerindeki genetik eksiklik protrombotik bir safha ile sonuçlanır ve venöz tromboz riski artar(50-52). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda doğal antikoagulanların (PC, PS, AT-III) aktivitesindeki bu azalma ile koagülasyon ve fibrinolitik sistemdeki anormalliklerin serebral iskemi ve stroke gelişiminde önemli rol aldığı tespit edilmiştir(53-57).

ATEROTROMBOTİK SEREBROVASKÜLER HASTALIKTA

HOMOSİSTEİN'İN ÖNEMİ:

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(58,59).

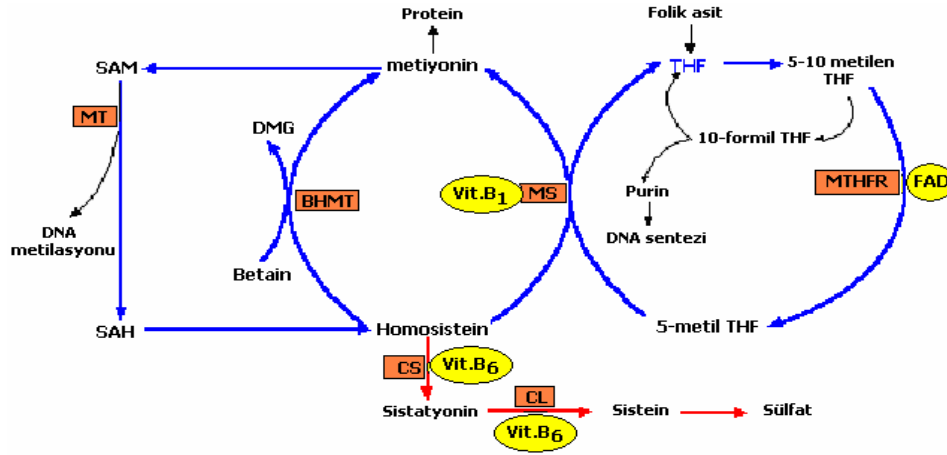
Homosistein ve Metabolizması

Homosistein, metiyonin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir ve tiol bileşiklerinin metabolik yollarında merkezi görev üstlenmiştir(60). Metiyonin esansiyel bir aminoasit olup, ya diyetle alınır, ya endojen proteinlerin bozulması sonucu ya da homosisteinin remetilasyonu ile oluşur. Metiyonin yeni sentezlenen proteinlerin yapısına katıldığı gibi ATP yardımı ile enzimatik olarak bir sülfonium bileşiği olan S-adenozil metiyonin (SAM)'e de dönüşebilir(61,62). SAM'ın metil grubu DNA metiltransferaz aracılığıyla koparılarak, S-adenozil homosisteine (SAH) dönüşür. Bunun adenoil kısmının hidrolitik olarak parçalanmasıyla da homosistein oluşur(61,63). Vücuttaki homosistein transsülfürasyon veya (remetilasyon) yollarından birini kullanarak metabolize olur(64-66),(şekil1).

Transsülfürasyon yolunda; vitamin B6 bağımlı bir enzim olan sistatyonin B-sentetaz (CBS) enzimi görev yapar. Homosistein CBS katalizörlüğünde sistatyonine, o da sisteine hidrolize olur. Oluşan bu sistein de daha sonra sülfata hidrolize olarak idrarla atılır(62,64,67).

Remetilasyon yolunda; homosisteinden metiyoninin yeniden sentezi (remetilasyon) iki farklı yolla gerçekleşir. Kısa yolda; betain homosistein metil

transferaz (BHMT) enzimi, bir metil vericisi olan betainin metil grubunu, homosisteine aktararak metiyonin oluştururken kendisi dimetilglisine dönüşür. Uzun yolda ise 5-metiltetrahidrofolat, bir metil grubu vericisidir. 5-10 metilentetrahidrofolat, metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi aracılığıyla 5-metiltetrahidrofolata dönüşür. 5-metiltetrahidrofolatın bir metil grubu, kobalamin (vitamin B12) bağımlı enzim olan metiyonin sentetaz (MS) aracılığı ile homosisteine aktarılarak metiyonin oluşturulurken diğer taraftan da tetrahidrofolat meydana gelir. Bu tetrahidrofolat tekrar 5-10 metilentetrahidrofolata dönüşür(68,69).



Şekil 1. Homosisteinin transsülfürasyon ve remetilasyon yolları. (MTHFR: Metilentetrahidrofolat redüktaz, MS: Metiyonin sentetaz, CBS: Sistatyonin B-sentetaz, CL: Sistatyonin γ liyaz, BHMT: Betain homosistein metil transferaz, MT: Metil transferaz, SAM: S-adenozil metiyonin, SAH: S-adenozil homosistein, THF: Tetrahidrofolat, DMG: Dimetilglisin), (64-66).

Hiperhomosisteinemi ve Nedenleri

Plazma homosistein düzeyi standardize edilememiş olmakla birlikte, genellikle 5-15 Umol/L düzeyi normal olarak kabul edilmekte ve 16 Umol/L üzerindeki değerler hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir(46). Plazmada, total homosisteinin %70'i proteinlere bağlanarak, %25'i disülfid bağı ile birbirlerine bağlanarak (disülfid homosistein) ve %5'i de homosistein tiolacton halinde bulunur . Kang ve ark. aç olarak alınan kandaki total plazma homosistein seviyelerini, normal (5-15 mmol/L), orta yüksek (15-30 mmol/L), ara yüksek (30-100 mmol/L) ve ağır yüksek (100 mmol/L ve üzeri) olarak 4 gruba ayırmışlardır. Yaşa bağlı olarak homosistein plazma seviyesi hafif artma eğilimi gösterir. Östrojen, total homosistein konsantrasyonunu beslenme ve kas kitlesinden bağımsız olarak düşürdüğü için, erkeklerde homosistein kadınlara göre 1 mmol/L daha yüksek olabilir. Bu durum erkek ve kadınlar arasındaki total homosistein konsantrasyon farklılığını açıklamaktadır. Menopozda olmayan 17-54 yaş arası kadınlarda, homosistein konsantrasyonu aynı yaş grubu erkeklere göre daha düşüktür. Hormon replasman tedavisi verilen menopozdaki sağlıklı kadınlarda plazma homosistein düzeyi tedavi almayanlardan %10-15 daha düşük bulunmuştur(67).

Hiperhomosisteinemi inme oluşumunda önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir(62,64,70,71). Homosisteinin plazma seviyesinin önemli derecede yükseldiği durumlar, arteriyel ve venöz trombozis, inme, miyokardiyal infarkt ve kronik renal yetersizliği için önemli bir risk oluşturmaktadır(72-74).

Homosistein düzeyini yükselten nedenler şunlardır (75)

1- Homosistein metabolizmasındaki enzimlerin genetik defektleri:

-Transsülfürasyon yolunda CBS enzim eksikliği

-Remetilasyon yolunda:

a-N5,N10-methylene-tetrahidrofolat reduktaz eksikliği

b-Metiyonin sentaz enzim eksikliği

2- Nütrisyonel nedenler

- Folat eksikliği
- Vitamin B12 eksikliği
- Vitamin B6 eksikliği
- Metiyonin alımının artması (hayvansal protein alımı)

3- Hastalıklar

- Pernisyöz anemi
- Renal yetmezlik
- Hipotiroidizm
- Maligniteler: ALL, meme, over ve pankreas kanseri
- Ciddi psöriazis
- Transplant alıcıları

4- Toksinler/medikasyonlar:

- Folat antagonistleri: metotraksat, fenitoin, karbamazepin
- Vitamin B6 antagonistleri: teofilin, oral kontraseptifler (OKS), sigara kullanımı,

azarabine

5- Yaş/cinsiyet:

- İleri yaş
- Erkek cinsiyet
- Postmenopozal dönem

Hiperhomosisteineminin etkilediği aterojenik mekanizmalar:

Bunlara; damar duvarının intima tabakasının kalınlaşması, damar intima tabakasındaki düz kas hücre proliferasyonunun uyarılması, damar duvarındaki lipid birikiminin artması, endotelial hücrelerin kopmasının zorlaşması, trombosit ve lökositlerin aktivasyonu, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunun artışı, platelet tromboksan sentezinin aktivasyonu, homosistein oksidasyonu sırasında oluşan oksidatif hasarın artması örnek olarak verilebilir(76).

Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, homosisteinin çeşitli düzeylerde damar endotel fonksiyon bozukluğuna neden olduğu kabul edilmektedir. Homosistein, faktör V, X ve XII'nin aktivitelerini hızlandırıp, protein C'nin aktivasyonunu baskılayarak, endotelin normal antitrombotik özelliğini değiştirir. Aynı zamanda, endotelde trombomodulin ve heparin sülfat salınımını baskılayarak, doku plazminojen aktivatörleri salınımını uyarır. Böylece protrombotik bir ortam yaratarak trombin oluşumunu hızlandırır(67,73,77-79). Bunlara ilaveten homosisteinin etkilerini oksidatif hasar yaratarak gösterdiğini ortaya koyan kanıtlar da giderek artmaktadır(80). Homosistein plazmaya katılınca hızlıca disülfid homosistein veya homosistein tiyolaktone okside olur. Bu reaksiyon sırasında hidrojen peroksit ve süperoksit radikali gibi reaktif oksijen ürünleri oluşur. Oluşan hidrojen peroksit (hidroksil radikali ile), damar endotelinde hasara neden olurken süperoksit radikalleri de, hem endotel hem de LDL partiküllerini etkileyerek lipid peroksidasyonunu başlatır(67,77,80).

Normal endotel hücreleri, homosisteinin toksik etkilerini ortadan kaldırmak için homosisteini bağlayan nitrik oksit (NO) salgılar. NO'nun bu koruyucu etkisi, endotelin uzun dönemli hiperhomosisteinemiye maruz kalması sonucunda bozulur. Çünkü homosistein, lipid peroksidasyonuna neden olarak endotelial NO sentetaz salınımını

azaltır. Sonuçta, NO'nun endotelial üretimindeki bozulma, endoteli homosistein kökenli oksidatif hasara maruz bırakır ve endotel fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar(67,77,81).

Homosisteinin, endotelial hasar oluşturarak ateroskleroza hızlandırmasına ek olarak, damar düz kas hücrelerinin aşırı çoğalmasına da neden olduğu da açıklanmıştır(64,67,82). Düşük dansiteli LDL'lerden oluşan kolesterol esterlerinin birikimi, diğer mekaniksel, inflamatuvar mekanizmalar veya hiperhomosisteinemi nedeniyle endotel hücreleri hasara uğrar. Kan monositleri, makrofaj, T lenfositleri endotelial hasarın olduğu bu bölgeye tutunurlar ve orayı aşındırırlar. Sonuçta, subendotelial bölgeye göç ederler. Orada lipid yüklü köpük hücrelerine dönüşürler. Bu lezyon bir yağ deposu olarak da adlandırılır. Çoğalan intimal düz kas hücrelerinin de buraya katılması ile damar içinde fibröz plak oluşur. Bu oluşuma ek olarak ortaya çıkan endotelial yaralanma veya aşınma sonucu, bu kısma plateletlerin tutunmasını sağlar. Sonuçta ateromatöz lezyon damar lümenine doğru genişler ve hem aterotromboz hem de embolinin bir kaynağını oluşturur(83).

Yapılan çalışmalarda plazma homosisteinin orta derecede artışlarının, serebral, koroner ve periferel damar hastalıkları ile ilişkisi olduğu açıklanmıştır(84).

Ciddi hiperhomosisteinemi (100 mmol/L'den daha yüksek düzeyler), inme oluşumuna neden olan tromboembolik ve aterosklerotik olayların erken ortaya çıkmasına neden olur(79,85). İnmeli hastalarda plazma homosistein konsantrasyonu ile yaş, kreatinin ve folat konsantrasyonları arasında bir ilişki vardır. Yapılan çalışmalarda plazma homosistein değeri, total anterior sirkülasyon infarktlı hasta grubunda, diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur(86,87).

Homosisteinemi, strok nedeni açıklanmamış genç erişkinlerde muhtemel neden olabileceği için, homosistein düzeyi şüpheli olgularda ölçülmelidir(88). 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 plasma homosistein konsantrasyonu; folik asit, biotin, vitamin B12 ve vitamin B6 takviyesi ile azaltılabilmektedir(88,89).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Erişkin Acil Serviste 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 metotraksat, antikonvülzanlar, teofilin ve vitamin preparatları kullanan hastalar ve hemorajik serebrovasküler hastalık tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

Çalışma parametreleri

1-Yaş: Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki kişiler 50 yaş altı ve 50 yaş üstü olarak iki gruba ayrılmıştır.

2-Cinsiyet: Erkek ve bayan olarak iki gruba ayrılmıştır.

3-Aile Öyküsü: Soy geçmişi aterosklerotik stroke için önemli bir risk faktörü olduğu için, aile öyküsünde stroke veya stroke risk faktörlerini içeren hastalıkları pozitif olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır.

4-Postmenopozal Dönem: Kadınlarda menopoz öncesi homosistein düzeyinin erkeklerden daha düşük olduğu bilindiği için kadınlar postmenopoz döneminde olup olmamasına göre iki gruba ayrılmıştır.

5-Sigara kullanımı: Sigara kullanımı çalışmaya katılan hastalarda 3 grupta incelenmiştir.

1.Hiç kullanmamış olanlar.

2. Günde yarım paket en az 10 yıl kullananlar

3. Günde yarım-bir paket ve 10 yıldan uzun süre kullananlar.

6-Alkol kullanımı: Çalışmaya katılan kişilerde alkol kullanımı 3 ana grupta incelenmiştir.

1.Alkol hiç kullanmayanlar

2. Günde 50 cc veya daha az düzenli olarak en az 10 yıl içenler

3. Günde 50 cc'den fazla düzenli ve en az 10 yıldır içenler.

7-Oral Kontraseptif(OKS) kullanımı: Kadınlar OKS kullanıp,kullanmamasına göre iki grupta incelenmiştir.

8-İlaçlar: Hastanın kullandığı ilaçlar üç ana grupta incelenmiştir.

1.Antihipertansif ilaçlar.

2. Antidiyabetikler.

3. Antikoagulan ilaçlar.

9-Hipertansiyon öyküsü: Daha önce HT tanısı almış kişiler, 3 grupta incelenmiştir.

1.Hipertansiyon öyküsü olmaması ve fizik muayenede TA:140/90 mmHg'dan düşük bulunması.

2. 10 yıldan kısa süreli hipertansiyonu olanlar.

3. 10 yıldan uzun süreli hipertansiyonu olanlar.

10-Diyabet: Daha önce diyabet tanısı almış hastalar 3 grupta incelenmiştir.

1.Diyabet olmaması.

2. 5 yıldan kısa süreli diyabet olması.

3. 5 yıldan uzun süreli diyabet olması.

11-Periferik Damar Hastalığı: Hikayede periferik damar hastalığı olup olmamasına göre iki gruba ayrılmıştır.

12-Atriyal Fibrilasyon : Hastalar hikayede AF olup olmamasına göre iki grupta incelenmiştir.

13-Stroke öyküsü: Öyküde strok geçirip geçirmediğine göre iki gruba ayrılmıştır.

14- Fizik muayenede vital bulgular (Kan basıncı, nabız, solunum sayısı, vücut ısısı, oksijen satürasyonu) karşılaştırıldı.

15- 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, Blb'ler, Cl, Amilaz, ürik asit), lipid profili (total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, Trigliserid, Lipoprotein a) düzeyleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında normal değerler referans alınarak karşılaştırılmıştır.

16- Ayrıca, homosistein düzeyini etkileyen ürik asit, T₃, T₄, TSH seviyeleri, B₁₂ ve folik asit düzeyleri normal değerler referans alınarak karşılaştırılmıştır.

17- EKG; Atriyal fibrilasyon olup olmadığı, şeklinde karşılaştırıldı.

18-Beyin Tomografisi (BT): Hastalar BT bulgularına göre akut enfarkt olup olmamasına göre iki ana grupta incelenmiştir:

19-Karotis-Vertebral USG: Hastalar ekstrakraniyal karotis sistemi arterlerinde plak olup olmamasına göre iki ana grupta incelenmiştir.

20- 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

yapılincaya 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 ($>100\text{mmol/L}$)

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

Bütün Araştırma Grubuna Ait Tanımlayıcı Bulgular

Tablo 3. 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.

Yaş: Çalışmaya alınan hastaların yaşları 18-85 arasındadır. Yapılan gruplar arasında yaş ortalaması bakımından hasta grubunda ortalama $60,6 \pm 15,4$, kontrol grubunda $49,8 \pm 20,3$ 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 ($p < 0,05$).

Cinsiyet: Araştırmaya katılan hastaların 40'ı kadın (% 48,2), 43'ü erkektir (% 51,8). Kontrol grubunda 21'i erkek (%51,2), 20'si kadındır (%48,8). Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$).

Sigara kullanımı: Hasta grubunda 53 kişi (%63,9), kontrol grubunda ise 24 kişi (%58,5) sigara kullanmıyordu. 10 yıldan kısa süredir sigara kullanımı hasta grubundaki 10 kişide (%12,0), kontrol grubundaki 9 kişide (%22,0) saptandı. 10 yıldan uzun süredir sigara kullanımı hasta grubunda 20 kişide (%24,1), kontrol grubunda 8 kişide (%19,5) saptandı. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$).

Alkol kullanımı: Alkol kullanımı olmayanlar, hasta grubunda 77 kişi (%92,8), kontrol grubunda ise 35 kişi (%85,4) olarak, günde < 50 cc ve en az 10 yıl düzenli alkol içenler hasta grubunda 3 kişi (%3,6), kontrol grubunda 5 kişi (%12,2), günde > 50 cc ve en az 10 yıl düzenli içenler hasta grubunda 3 kişi (%3,6), kontrol grubunda 1 kişi (%2,4) olarak bulundu. Bu değerlendirme iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığını göstermiştir ($p > 0,05$).

OKS kullanımı: OKS kullanma durumu vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$).

Tablo 4. Araştırmaya katılan hastaların özgeçmiş ve özgeçmiş özelliklerinin vaka ve kontrol gruplarına göre dağılımı.

Özellik	Vaka Sayı	%	Kontrol Sayı	%	p
Soygeçmiş					0,338
Özellik yok	41	49,4	24	58,5	
Özellik var	42	50,6	17	41,5	
Toplam	83	100	41	100	
Özgeçmiş Hipertansiyon					0,002
Öykü yok- TA<140/90	44	53,0	28	68,3	
10 yıldan kısa HT	9	10,8	10	24,4	
10 yıldan uzun HT	30	36,1	3	7,3	
Toplam	83	100,0	41	100,0	
Diyabet					0,145
Yok	72	86,7	31	75,6	
5 yıldan kısa DM	6	7,2	5	12,2	
5 yıldan uzun DM	5	6,0	5	12,2	
Toplam	83	100,0	41	100,0	
Periferik damar hastalığı					0,311
Yok	80	96,4	38	92,7	
Var	3	3,6	3	7,3	
Toplam	83	100,0	41	100,0	
Atrial Fibrilasyon – MI					0,730
Yok	71	85,5	36	87,8	
Var	12	14,5	5	12,2	
Toplam	83	100,0	41	100,0	
Stroke					0,006
Yok	71	85,5	41	100,0	
Var	12	14,5	-	-	
Toplam	83	100,0	41	100,0	

Ailede bir risk faktörü öyküsü: Hasta grubunda 42 kişide (%50,6) aile öyküsü var, 41 kişide (%49,4) aile öyküsü yoktu. Kontrol grubunda ise 17 kişide aile öyküsü var (%41,5), 24 kişide (%58,5) aile öyküsü yoktu. Bu sonuçlar iki grup arasında istatistiksel bir fark olmadığını göstermektedir ($p>0,05$).

Hipertansiyon: Hipertansiyonu olmayanlar hasta grubunda 44 kişi (%53,0), kontrol grubunda 28 kişi (%68,3) olarak saptanmıştır. 10 yıldan kısa süredir

hipertansiyonu olanlar hasta grubunda 9 kişi (%10,8), kontrol grubunda 10 kişi (%24,4) olarak saptandı. 10 yıldan uzun süreli hipertansiyonu olanlar hasta grubunda 30 kişi (%36,1), kontrol grubunda 3 kişi (%7,3) olarak tespit edilmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p<0,05$).

Diyabet: Diyabeti olmayanlar hasta grubunda 72 kişi (%86,7), kontrol grubunda 31 kişi (%75,6), 5 yıldan kısa süreli diyabeti olanlar hasta grubunda 6 kişi (%7,2), kontrol grubunda 5 kişi (%12,2), 5 yıldan uzun süreli diyabeti olanlar hasta grubunda 5 kişi (%6,0), kontrol grubunda 5 kişi (%12,2) olarak tespit edildi ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,5$).

Strok öyküsü: Hasta grubunda strok öyküsü olmayanlar 71 kişi (%85,5), strok öyküsü olan 12 kişi (%14,5) tespit edildi. Kontrol grubunda strok öyküsü 41 kişide (%100) tespit edilmedi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p<0,05$).

Tablo 5. 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
Diyastolik 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

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 grubunda vaka grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. 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

Tam kan sayımı: Araştırmaya katılan hastaların tam kan sayımı sonuçları, vaka ve kontrol grupları arasında fark göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 7. 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

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 7).

Tablo 8. Araştırmaya katılan hastaların bazı biyokimya değerlerinin vaka ve kontrol gruplarına göre dağılımı.

Biyokimya testi	Vaka Sayı	%	Kontrol Sayı	%	P
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	

Biyokimyasal değerler: Araştırmaya katılan hastaların; kan şekeri, BUN, Kreatinin, AST, Na, K, Ca, Cl, albümin, ürik asit, PT, PTT, değerleri vaka ve kontrol

grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir ($p>0,05$), (Tablo 8).

Tablo 9. 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	

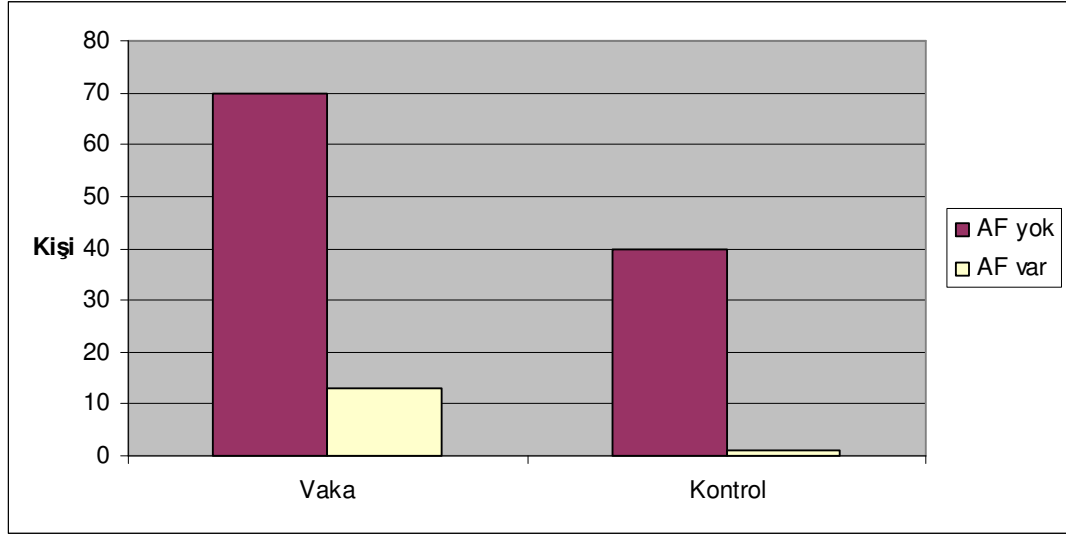
Kan Lipitleri: Total Kolesterol hasta grubunda 59 kişide (%71,1), kontrol grubunda 34 kişide (%82,9) normal, hasta grubunda 24 kişide (%28,9), kontrol grubunda 7 kişide (%17,1) normalin üzerinde bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p>0,05$). HDL kolesterol, hasta grubunda 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 (%90,5,1) 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 9).

Tablo 10. Araştırmaya katılan hastaların EKG, tomografi ve USG sonuçlarının hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı.

Tetkik	Vaka Sayı	%	Kontrol Sayı	%	P
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	-	-	

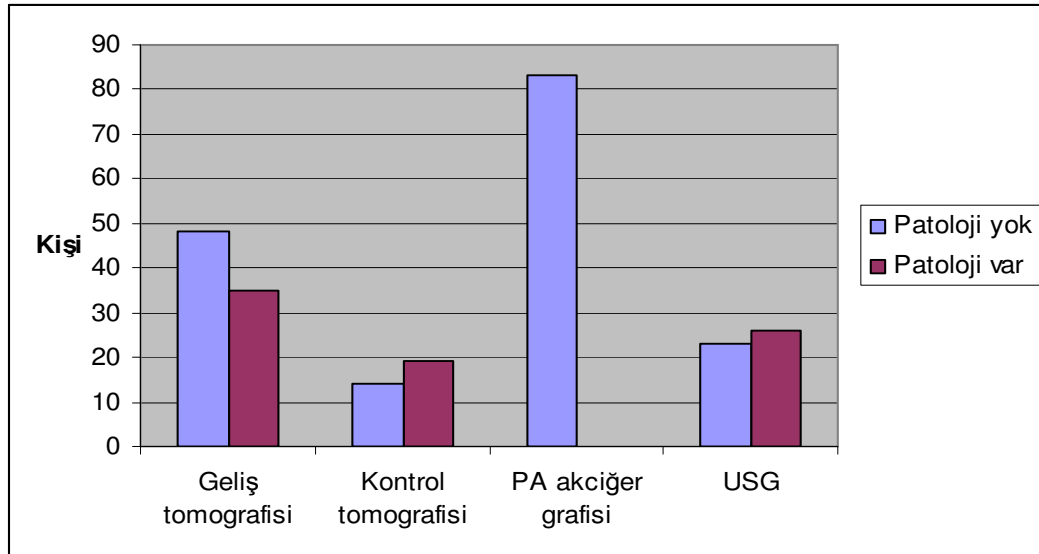
Atriyal fibrilasyon: Hasta grubunda atriyal fibrilasyonu olan 13 kişi (%15,7), atriyal fibrilasyonu olmayan 70 kişi (%84,3), kontrol grubunda atriyal fibrilasyonu olan 1 kişi (%2,4), atriyal fibrilasyonu olmayan 40 kişi (%97,6) tespit edildi. Hasta grubunda atriyal fibrilasyon varlığı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$), (Tablo 10).



Şekil 2:Hasta ve kontrol grubunda EKG grafiği

Beyin Tomografi bulguları: Hasta grubunun %42,2'inde geliş tomografisinde bir patoloji saptanmışken, kontrol tomografilerinde ise %57,6'sında patoloji saptanmıştır.

15-Ekstrakraniyal Doppler bulguları: Doppler bulgularında patoloji belirlenme sıklığı hasta grubunda %53,1'dir.



Şekil 3:Hasta grubunda tomografi ve doppler USG grafiği.

Homosistein düzeylerini etkileyen biyokimyasal parametreler

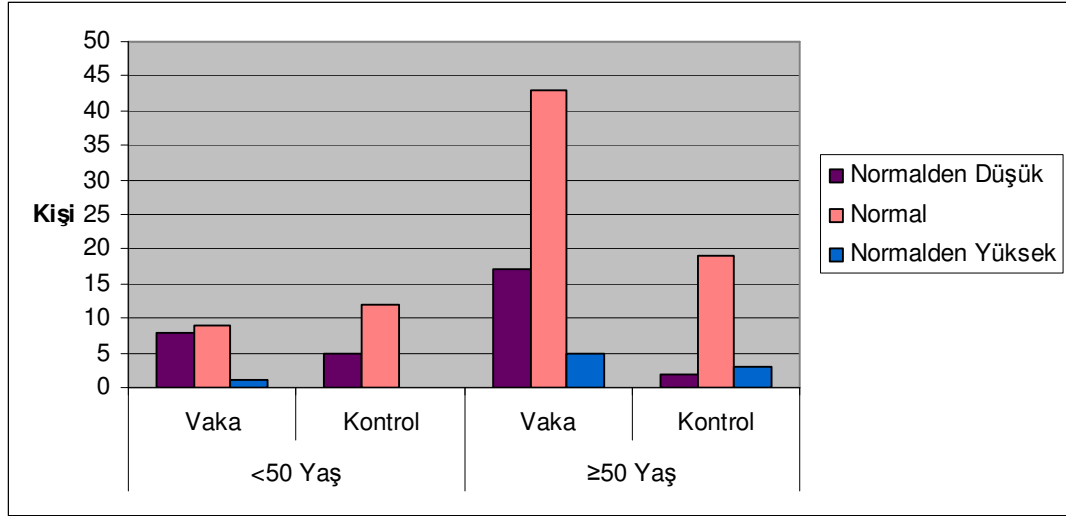
A-Kreatinin: Kreatinin ortalama değerleri hasta grubunda $1,1 \pm 0,3$ mg/dl, kontrol grubunda $0,9 \pm 0,2$ mg/dl olarak bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Bağımlı değişken olan homosisteini etkileyen kreatinin için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Student's T Testi kullanılarak analiz yapılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$), (Tablo 8).

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 (tablo 7), ($p > 0,05$).

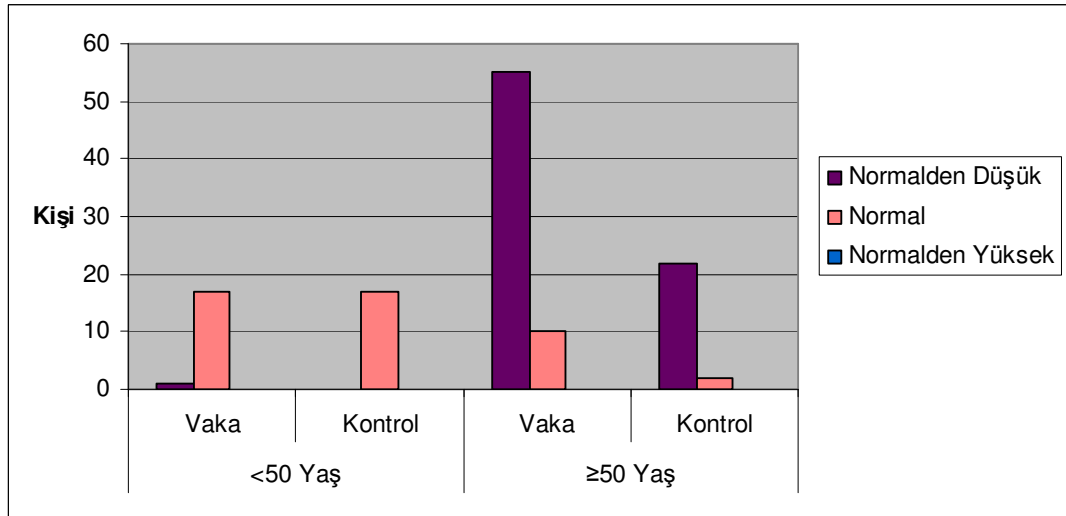
C- B12, folik asit ve ürik asit: Homosistein düzeyini etkilediği bilinen B12 düzeyi için İki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Folik asit düzeyi hasta grubunda 27 kişide (%33), kontrol grubunda 19 kişide (%46,4) normal değerler arasında bulunmuştur. Normal değerlerin 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 ($p > 0,05$), (Tablo11).

Tablo11: 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	



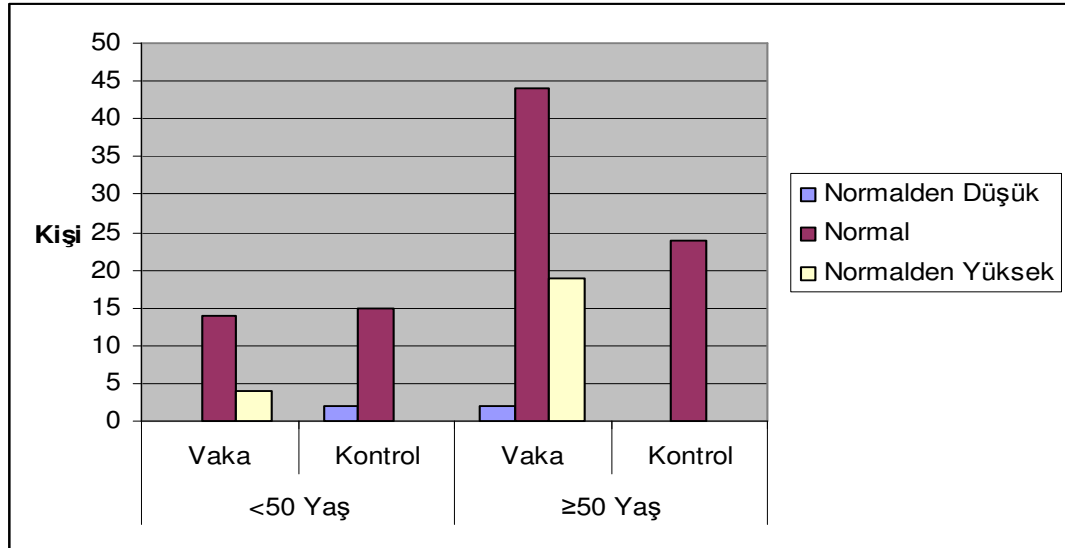
Şekil 4: Hasta ve kontrol grubunda Vitamin B12 dağılımı.



Şekil 5: Hasta ve kontrol grubunda folik asit dağılımı

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 $14,6\pm 8,3$ mmol/l, kontrol grubunda $8,8\pm 2,1$ mmol/l olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak hasta grubunda homosistein ortalama değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (Tablo 12), ($p<0,001$).



Şekil 6: Hasta ve kontrol grubunda homosistein dağılımı

TARTIŞMA

İnme; hemen hemen tüm dünyada halen sağlık ve işgücü kaybına neden olan en önemli sağlık sorunlarından biridir. İnme vakalarının önlenmesi hem kişisel, hem de halk sağlığı açısından öncelikli bir amaçtır. 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 azaltılabilse de 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(90,91).

Yapılan çalışmalarda sigara ile aterosklerotik stroke 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(19,92). Bizim çalışmamızda sigara kullanımı ile homosistein konsantrasyonu ve SVH arasında bir ilişki saptanamamıştır.

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(93). Bizim çalışmamızda alkol kullanımı ve homosistein konsantrasyonu ile anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Bu durum ülkemizde alkol kullanımının fazla yaygın olmamasına bağlanabilir.

Aile öyküsü ateroskleroz için yine önemli bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda ailesel ateroskleroz predispozisyonu olan kişilerde strok görülme oranının arttığı gösterilmiştir. Bu ilişkinin bağımsız bir risk faktörü olmaktan ziyade, kolaylaştırıcı özellik taşıdığı düşünülmektedir(94). Bizim çalışmamızda aile öyküsünün varlığı ile inme arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır.

Hipertansiyon (HT) aterotrombotik serebrovasküler hastalık için tedavi edilebilir, en iyi bilinen risk faktörüdür(95). 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. Sınırdaki HT düzeylerinde bile (sistolik kan basıncı 140-159 mmHg ve diastolik kan basıncı 90-94 mmHg) serebrovasküler hastalık ve geçici iskemik atak riskinin %42 oranında arttığı gözlenmektedir(96). Yaş ilerledikçe hipertansiyonun etkisi azalmakla birlikte, 75-84 yaşları arasındaki hipertansif hastalarda bile serebrovasküler hastalık riski, tansiyonu normal sınırlarda olan kişilere göre daha yüksektir. 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(97). Bizim çalışmamızda hem özgeçmişinde hipertansiyon varlığı, hemde acil servise başvurdıklarında ölçülen sistolik ve diastolik kan basıncı düzeyleri ile stroke arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

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(98,99). HDL kolesterol düzeyleri ile iskemik stroke arasında ise birçok vaka-kontrol çalışmasında anlamlı negatif bir ilişki bulunmuştur(100,101). Çalışmamızda, kan lipid düzeyleri çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark göstermemiştir.

Koagülasyon sisteminin aktivasyonu sırasında prokoagülan aktivitesi olan serin-proteazlar sıra ile oluşur ve bu olay stabil fibrin oluşumu ile sonuçlanır. Bu proteazların aktivitesi doğal antikoagülanlar veya fizyolojik koagülasyon inhibitörleri olarak adlandırılan bir grup protein tarafından azaltılır. Bu proteinler arasında AT-III, PC, PS bulunmaktadır. Bu koagülasyon inhibitörlerindeki genetik eksiklik protrombotik bir safha ile sonuçlanır ve tromboz riski artmaktadır(52).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda doğal antikoagülanların (PC, PS, AT-III) aktivitesindeki azalma ile koagülasyon ve fibrinolitik sistemdeki anormalliklerin serebral iskemi ve stroke gelişiminde önemli rol aldığı tespit edilmiştir(53-57). Bizim çalışmamızda, doğal antikoagülanlardan PC ve AT-III aktivitesindeki azalma ile inme arasında 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 atriyal fibrilasyon ile birlikte(36-39). Bizim çalışmamızda özgeçmişinde atriyal 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 atriyal fibrilasyonlarının daha önceden tespit edilememiş olması, bunun için herhangi bir tedavi almamalarıdır.

Serum homosistein konsantrasyonu ile karotis ateroskleroza arasındaki ilişkiyi araştıran pekçok 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 stroke riski 2.8 kat artmış risk belirtilmektedir(102). Sen ve ark.'nın inme ve geçici iskemik ataklı hastalarda yaptıkları klinik çalışmada artmış Hms düzeyleriyle aortik aterom progresyonu arasında ilişki bildirilmiştir(103). İlk kez 33 yıl önce Mc Cully, plazma Hms düzeyi ile aterosklerotik vasküler hastalıklar arasındaki ilişkiye dikkat çekerek hiperhomosisteineminin (Hpr-Hms) aterosklerotik hastalıklarla sonuçlandığını bildirmiştir(104). 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(105).

Vasküler hastalıklar ile Hms düzeyleri arasındaki ilişkiyle ilgili olarak birçok mekanizma öne sürülmüştür. Homozigot sistationin B sentetaz enzimi eksikliği sonucu

olan ciddi Hpr-Hms'lilerde Tromboxan-A2'nin arttığı gözlenmiştir(106). Homosistinüri'li hastalarda Hpr-Hms'nin derecesi ile ilgili olarak protein-C düzeyinde önemli derecede azalma saptanmıştır(107). İnvitro çalışmalarda Hpr-Hms'nin düşük dansiteli lipoproteinlerin oksidasyonunu indüklediği ve serbest radikal oluşumunu artırdığı gösterilmiştir(108,109). Hms'in endotel hücreleri üzerindeki toksik etkisi trombosit adezyonunda artışa, faktör V'in aktivasyonuna, doku plazminojen aktivatör aktivitesinin modülasyonuna ve heparan sülfat ekspresyonunun supresyonuna yol açabileceği ve bu etkileri ile venöz ve arteriel okluzif hastalıklara yol açabileceği bildirilmiştir(110-115).

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(116). Bizim çalışmamızda ortalama homosistein konsantrasyonunu hasta grubunda $14,6 \pm 8,3$ mmol/l, kontrol grubunda $8,8 \pm 2,1$ mmol/l olarak saptanmış ve bu değer in strok 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(19).

Plazma homosistein düzeyinin benzer yaşta ki erkeklerde, premenapozal dönemdeki kadınlardan daha düşük olduğu, ancak bu farkın, yaş arttıkça ve menapoz sonrası kadınlarda anlamsız hale geldiği görülmüştür. Diğer taraftan yaş faktörünün etkisinin önemli olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur(117). Bizim çalışmamızda iki grup arasında homosistein kan düzeyleri 50 yaş altı ve üstü hastalarda değerlendirilmiş, 50 yaş altı hastalarda homosistein düzeyi ile stroke 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(118). Bu bağlamda plazma homosistein düzeyini düşürerek, strok 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 Hpr-Hms'li hastalarda Hms düzeylerinde belirgin düşme saptanmıştır(119).

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(120). 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(87). 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(121). 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.

MTHFR enzim eksikliği de homosisteineminin yaygın bir nedenidir. MTHFR'nin homozigot formunda ciddi ya da orta hiperhomosisteinemi ve erken ölümler görülür. MTHFR genindeki en yaygın mutasyon 677 kodondaki C-T değişimidir. Bu durumda alanin aminoasiti yerine valin aminoasiti şifrelenir. Bu polimorfizmin homozigot sıklığı popülasyonlara göre değişiklik göstermekte olup %5-10 oranındadır. C677T homozigot mutasyonlu hastalarda plazma homosistein seviyesi genelde 20-40 mmol/L'dir (61). Birçok çalışmada; serum ürik asit konsantrasyonu ile plazma homosistein düzeyi arasında direkt ilişki olduğuna dair görüşler vardır(122). Yapılan bir çalışmada MTHFR mutasyonunun ürik asit yükselmesine neden olduğu bildirilmiştir(123).

Kreatinin konsantrasyonu homosistein düzeyini etkileyen diğer bir faktördür. Yapılan bir çalışmada serum kreatinin düzeyi etkilenen ve glomerular filtrasyonun bozulduğu böbrek transplant alıcılarında homosistein konsantrasyonunun yükseldiği gösterilmiştir(124). 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(125). 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(126). Bir diğer

Çalışmada hipotiroidizm olan olgularda ($TSH \geq 20$ IU/L olanlarda) serum homosistein konsantrasyonunun 12 mmol/L üzerinde olmasının istatistiksel olarak ilişkisi olduğu saptanmıştır(127). Bizim alışmamızda ise istatistiksel olarak bu bilgileri destekler bulgular saptanmamıştır.

SONUÇ

- 1- Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; yaş, cinsiyet, aile öyküsü açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
- 2- Oral kontraseptif kullanımı açısından hasta ve kontrol grubundaki kadınlar karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.
- 3- Hasta ve kontrol grubu; sigara kullanımı, alkol kullanımı, DM varlığı açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
- 4- Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; Bizim çalışmamızda hem özgeçmişinde hipertansiyon varlığı, hemde acil servise başvurdıklarında ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyleri ile stroke arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$).
- 5- Hasta ve kontrol grubu, periferik damar hastalığı, geçirilmiş MI açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
- 6- Hasta ve kontrol grubu arasında rutin biyokimyasal parametreler, hemogram, kan lipitleri ve PT-aPTT değerleri ile stroke arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).
- 7- Hasta ve kontrol grubu arasında homosistein düzeyini etkilediği bilinen biyokimyasal parametreler karşılaştırılmıştır; Kreatinin, ürik asit, tiroid hormonları, folik asit, B12 vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
- 8- Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, doğal antikoagülanlardan PC ve AT-III aktivitesindeki azalma ile inme arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Ancak protein S aktivitesi ile istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) .

9- Homosistein seviyeleri, hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında hasta grubunda ileri derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,001$).

10- Homosistein seviyesi 14,6 mmol/L üzerinde olan hastalarda stroke ortalama riski istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte bulunmuştur ($p<0,001$).

11- Hasta ve kontrol grubunda özgeçmişinde atriyal fibrilasyon bulunması ile SVH arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki görülmezken, acil servise başvuran çalışma grubundaki hastaların çekilen EKG'sinde saptanan atriyal fibrilasyonla SVH arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,001$).

Sonuç olarak: Yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir hastalık olan inmede hiperhomosisteinemi bağımsız bir risk faktörüdür. Hiperhomosisteineminin erken dönemde saptanması ve tedavi edilmesi ile inme riskinin azaltılabileceği düşüncesindeyiz.

ÖZET

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

Bu çalışma, iskemik serebrovasküler hastalık için homosistein yüksekliğinin bağımsız bir risk faktörü olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılmıştır. Hasta kontrollü ve prospektif olarak planlanan çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalında 01.10.2005-31.12.2005 tarihleri arası erişkin acil servise başvuran, anemnez, 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.

Plazma homosistein tayini için, her iki gruptaki kişilerden 5 mL venöz kan EDTA'lı tüplere alınmış ve örnekler Abbott AxSYM system ile FPIA (Fluorescence Polarization Immunoassay) kiti ile tespit edilmiştir.

İnme risk faktörlerinden, hastaların özgeçmişinde hipertansiyon hikayesinin olması ve fizik muayenede saptanan yüksek kan basıncı ile inme arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Doğal antikoagülanlardan PC ve AT-III aktivitesindeki azalma ile inme arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Ancak protein S aktivitesi ile istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Hasta ve kontrol grubunda özgeçmişinde atriyal fibrilasyon bulunması ile SVH arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki görülmezken, acil servise başvuran çalışma

grubundaki hastaların çekilen EKG'sinde saptanan atriyal fibrilasyonla SVH arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptandı.

Homosistein seviyeleri, hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında hasta grubunda ileri derecede yüksek olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak: 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.,

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- Easton J.D. Current advances in the management of stroke. *Neurology*, 1998;(Suppl 3):1-2.
- 4- Matchar D.B. The value of stroke prevention and treatment. *Neurology*, 1998;(Suppl 3):31-35.
- 5- Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke*, 1990;21:637-676.
- 6- Dyken ML, Wolf PA, Barnett HJM et al : Risk Factors in Stroke. *Stroke*, 1984;15:1105-1111.
- 7- Adams HP, Biller J, Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD: Ischemic Cerebrovascular Disease. *Neurology in Clinical Practice*, 1996:993-1031.
- 8- Stefanie R. Seaman, Stroke Syndromes. In: Tintinalli JE. (ed) *Emergency Medicine a comprehensive study guide*. Fifth edition., New York, McGraw-Hill Com., 2000:423-426.
- 9- Jeffery L, Arnold M.D. Stroke Ischemic. Available at: <http://emedicine.com/emerg/topic 558.htm>, accessed: november 2005
- 10- Sacco RL, Benjamin EJ, Brodrick JP ve et al. Risk factors, panel. *Stroke* 1998; 28: 1507-1517.
- 11- Wolf PA. Prevention of Stroke. *Lancet* 1998; 352 (supl 3): 15-17.
- 12- Sacco RL: Risk Factors and Outcomes for Ischemic Stroke. *Neurology* 1995;45 (suppl 1):10-14.

- 13- Thompson DW, Furlan AJ. Clinical Epidemiology of Stroke. *Neurologic Clinics*, 1996;14:309-315.
- 14- Garraway WM, Whisnant JP, Furlan AJ et al. The Declining of Stroke. *The New England Journal of Medicine*, 1979;300: 449-452.
- 15- Nakayama H, Jorgensen HS, Raaschou HO et al. The Influence of Age on Stroke Outcome. *Stroke*, 1994;25:808-813.
- 16- Bonita R, Stewart A, Beaglehole R: International Trends in Stroke Mortality 1970-1985. *Stroke*, 1990;21:989-992.
- 17- Wolf PA, Belanger AJ, D'Agostino RB: Management of Risk Factors. *Neurologic Clinics* 1992;10:177-191.
- 18- Special Report From the World Health Organisation. Stroke 1989. Report of the WHO Task Force on Stroke and Other Cerebrovascular disorders. *Stroke*, 1989;20:1407-1431.
- 19- Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB et al. Cigarette Smoking as a Risk Factor for Stroke The Framingham Study. *JAMA*, 1988;259: 1025-1029.
- 20- Abbot RD, Yin Yin MA, Reed DM et all. Risk of Stroke in Male Cigarette Smokers Cigarette Smoking and Risk of Stroke in Middle-Aged Women. *The New England Journal of Medicine*, 1986;315:717-720.
- 21- Kiechl S, Willeit J, Egger G et al. Alcohol Consumption and Carotid Atherosclerosis. Evidence of Dose-Dependent Atherogenic and Antiatherogenic Effects. *Stroke*, 1994;25:1593-1598.
- 22- İnce B: Serebrovasküler Hastalıkta Risk Faktörleri : Klinik ve Görüntüleme Bilimlerine Bakış. 1996,2:4-7.

- 23- Mc Cully KS: Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Pathol*, 1969; 56:111.
- 24- Toumilehto J, Bonita R, Steward A, et al. Hypertension, cigarette smoking, and the decline in stroke incidence in eastern Finland. *Stroke*, 1991;22: 7-11.
- 25- Iso H, Jacobs DR, Wentworth MPH et al. Serum Cholesterol Levels and Six-Year Mortality From Stroke in 350.977 Men Screened For The Multiple Risk Factor Intervention Trial. *The New England Journal of Medicine*, 1989;320:904-910.
- 26- Kannel WB, Wolf PA, Mc Gee DL et al. Systolic Blood Pressure, Arterial Rigidity and Risk of Stroke- The Framingham Study. *JAMA* 1981;245:1225-1229.
- 27- Garraway WM, Whisnant JP. The Changing Pattern of Hypertension and the Declining Incidence of Stroke. *JAMA*, 1987;258:214-217.
- 28- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of Stroke by Anti-hypertensive Drug Treatment in Older Persons with Isolated Systolic Hypertension in the Elderly Program. *JAMA*, 1991;266:3255-3264.
- 29- Kuusisto J, Mykkannen L, Laasko M. Non-insulin dependent diabetes and it's metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke*, 1994;25:1157-1164.
- 30- Gilroy J. Temel Nöroloji. Rana Karabudak (çeviri editörü), Güneş Kitabevi 3. baskı, Ankara 2002:307-319.
- 31- Bamford J, Dennis M, Sandercock P et al. The frequency, causes and timing of death within 30 days of a first stroke: The Oxfordshire Community Stroke Project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1990;53:824-829.

- 32- Love BB, McKay MG, Bøller J et al. Coronary Artery Disease and Cardiac Events With Asymptomatic and Symptomatic Cerebrovascular Disease. *Stroke*, 1992;23:939-945.
- 33- Kannel WB, Wolf PA, Verter J. Manifestations of Coronary Disease Predisposing to Stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1983;250: 2942-2946.
- 34- Davis PH, Dambrosia JM, Schoenberg BS et al. Risk Factors for Ischemic Stroke. A Prospective Study in Rochester, Minnesota. *Annals of Neurology* 1987;22:319-327.
- 35- Lambert CD. Neurologic Manifestations of Acquired Cardiac Disease and Dysrhythmias and of Interventional Cardiology (Edited by Aminoff MJ) 1995:84.
- 36- Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial Fibrillation. A Major Contributor to Stroke in the Elderly. *Arch Intern Med* 1987;147:1561-1564.
- 37- Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke. The Framingham Study. *Stroke* 1991;22: 983-988 .
- 38- Halperin JL, Hart RG. Atrial Fibrillation and Stroke. *Stroke* 1988;19: 937-941.
- 39- Lin HJ, Wolf PA, Benjamin EJ, D'agostino RB. Newly Diagnosed Atrial Fibrillation and Acute Stroke. *Stroke*, 1995;26:1527-1530.
- 40- Bikkina M, Levy D, Evans JC, Larson MG et al. Left Ventricular Mass and Risk of Stroke in an Elderly Cohort –The Framingham Study. *JAMA*, 1994;272:33-36.
- 41- Benjamin EJ, D'agostino RB, Belanger AJ et al. Left Atrial Size and the Risk of Stroke and Death- The Framingham Heart Study. *Circulation*, 1995;92:835-841.
- 42- Konishi M, Iso H, Komachi Y et al. Associations of Serum Total Cholesterol, Different Types of Stroke and Stenosis Distribution of Cerebral Arteries- The Akita Pathology Study. *Stroke*, 1993;24:954-964.

- 43- Hachinski V, Graffagnino C, Beaudry M et al. Lipids and Stroke. Arch Neurol 1996;53:303-308.
- 44- Graffagnino C, Gasecki AP, Doig GS et al. The importance of Family History in Cerebrovascular Disease. Stroke 1994;25:1599-1604.
- 45- Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA et al. Physical Activity and Stroke Risk. The Framingham Study. Am J Epidemiol, 1994;140: 608-620.
- 46- Utku U, Çelik Y. Strokta etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Sevin Balkan (ed) Serebrovasküler Hastalıklar: Güneş Kitabevi Yayınları, Ankara 2002: 49-61.
- 47- Hajjar, K.A. Factor V Leiden-An Unselfish Gene N. Eng. J. Med, 1994;331(23):1585-1587,
- 48- Schafer, A.I: Hypercoagulable States: Molecular genetics to clinical Practice. Lancet, 1994;344:1739-1742.
- 49- Bauer, A.K. The Hypercoagulable State. Williams Hematology, (Eds) Beutler, E. Lichtman, M.a, Coller, B.S, Kipps, T.S. Fifth Edition, New York, Mc Graw-Hill, Inc. 1995, 1531-1550.
- 50- Bithell, T.C. Thrombosis and Antithrombotic Therapy. Wintrobe's Clinical Hematology, (Eds) Lee, G.r., Bithell, T.C., Foerster, j., Athens, J.W., Lukens, J.N. Ninth Edition Vol 2, Philadelphia, Lee and Febiger. 1993, 1515-1551.
- 51- Işıksoy S. Normal hemostazis ve venöz trombüs oluşumu. Toraks Yayınları Pulmoner Tromboemboli Kitabı: Metin Ofset Matbaacılık, Eskişehir, 2001;43-63.
- 52- France RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. Hum Genet. 2001;109: 369-384.

- 53- Olah L, Csepany T, Bereczky Z et al. Activity of natural coagulation inhibitor proteins in the acute phase of ischaemic stroke. Debreceni Egyetem, Orvos- es Egeszsegtudomanyi Centrum, Neurológiai Klinika, 2005;20;58(1-2):33-39, (abstract).
- 54- Olah L, Misz M, Kappelmayer J, Ajzner E et al. Natural coagulation inhibitor proteins in young patients with cerebral ischemia. Department of Neurology, University of Debrecen, Faculty of Medicine, Debrecen, Hungary. Cerebrovasc Dis, 2001;12(4):291-297, (abstract).
- 55- Munts AG, van Genderen PJ, Dippel DW, et al. Coagulation disorders in young adults with acute cerebral ischaemia. J Neurol, 1998;245(1):21-25.
- 56- Altes A, Abellan MT, Mateo J et al. Hemostatic disturbances in acute ischemic stroke: a study of 86 patients. Unitat d'Hemostasia i Trombosi, Hospital de Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. Acta Haematol. 1995;94(1):10-15.
- 57- Rouhart F, Zagnoli F, Goas JY, Mocquard Y. Cerebral ischemic arterial accidents in young adults. 40 cases.: Rev Neurol (Paris). 1993;149(10):547-553.
- 58- McCully KS, Wilson RB. Homocysteine theory of arteriosclerosis. Atherosclerosis, 1975;22:215-227,
- 59- Refsum H, Ueland PM. Homocysteine and cardiovascular disease. Ann. Rev. Med, 1998;49:31-62.
- 60- Rozen R. Methylenetetrahydrofolate reductase in vascular disease, neural tube defects and colon cancer. Chapter 6, Europharma, SA, 1998 available at: (http://www.boehringer-ingenelheim.es/workshop_methionina/inglesa/cap6.htm).
- 61- Perna AF, Castaldo P, Ingrosso D, et al. Homocysteine, a new cardiovascular risk factor is also a powerful uremic toxin. J Nephrol, 1999;12:230-40.

- 62- Engbersen AMT, Franken DG, Boers GHJ, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia. *Am J Hum Genet* 1995;56:142-50.
- 63- Telefoncu A. Tıp ve Fen Bilimleri için Biyokimya. 1. Baskı, Aktaş Tıp Kitapları, Sermet Matbaası, İstanbul; 1988; 178-179.
- 64- Fattal-Valevski A, Bassan H, Korman SH, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: Importance of early diagnosis. *J Child Neuro*, 1999;15:39-543.
- 65- Cumming AM, OlujoHungbe A, Keeney S, et al. The methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism in patients with homozygous sickle cell disease and stroke. *Br J Haematol*, 1999;107:569-71.
- 66- Markus HS, Ali Nadira, Swaminathan R, et al. Common polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke*, 1997;28:1739-43.
- 67- Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkları. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 2001;29:181-90.
- 68- Nelen WLDM, Blom HJ, Thomas CMG, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. *Nutrition* 1998;128:1336.
- 69- Schwartz SM, Siscovick DS, Malinow R, Rosendaal FR. Myocardial infarction in young women in relation to plasma total homocysteine, folate, and a common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Circulation*, 1997;96:412-7.
- 70- Hademenos J, Lberts MJ, Awad I, et al. Advances in the genetics of cerebrovascular diseases and stroke. *Neurology*, 2001;56: 997-1008.

- 71- Kostulas K, Crisby M, Huang WX, et al. A Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in ischaemic stroke and in carotid artery stenosis, *Euro J Clin Invest*, 1998;28:285-9.
- 72- Daly SF, Molloy AM, Mills JL, et al. The influence of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase genotypes on enzyme activity in placental tissue. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999;106:1214-1218.
- 73- Reis RP, Azinheira J, Reis HP, et al. Homocysteinaemia after methionine overload as a coronary artery disease risk factor: Importance of age and homocysteine levels. *Coronary Artery Disease*, 1995;6:851-856.
- 74- Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factor for systemic atherosclerosis. *Jama*, 2001;285:2481-2485.
- 75- Graeme J. Hankey, John W. Eikelboon. Homocysteine and stroke. *Current opinion in Neurology*, 2001;14:95-102
- 76- Harmon DL, Doyle RM, Meleady R, et al. Genetic analysis of the thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999;19:208-11.
- 77- McDowell IFW, Long D. Homocysteine and endothelial dysfunction: A link with cardiovascular disease. *J Nutr*, 2000;130:3695-725.
- 78- Diaz-Arrastia R. Homocysteine and neurologic disease. *Arch Neurol*, 2000;57:1422-1428
- 79- Chambers J, Skooner J. Homocysteine: A novel risk factor for coronary heart disease in UK Indian Asians. *Heart*, 2001;86:121-2.
- 80- Hanratty CG, McGrath LT, McAuley DF, et al. The effects of oral methionine and homocysteine on endothelial function. *Heart*, 2001;85:326-30.

- 81- Pullin CH, Wilson JF, Ashfield-Watt PAL, et al. Influence of methylenetetrahydrofolate reductase genotype, exercise and other risk factors on endothelial function in healthy individuals. Clin Sci, 2002;102:45-50.
- 82- Korkmaz C, Bozan B, Kosar M ve ark. Is there an associations of plasma homocysteine levels with vascular involvement in patients with Behçet's Syndrome. Clin Exp Rheumatol, 2002;20:30-34.
- 83- Bailey LB, Gregory JF. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: Metabolic significance, risks and impact on folate requirement. J Nutr 1999;129:919-22.
- 84-Brattstrom L, Wilcken DEL, Ohrvik J, et al. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leadsto hyperhomocysteinemia but not vascular disease. Circulation 1998;98:2520-2526.
- 85- Vermeer SE, Dijk EJ, Koudstaal PJ, et al. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study. Ann Neurol, 2002;51:285-9.
- 86- Lindgren A, Brattstrom L, Norrving B, et al. Plasma homocysteine in the acute and convalescent phases after stroke. Stroke, 1995;26:795-800.
- 87- 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;99:178-182.
- 88- Malinow MR: Plasma homocysteine a risk factor arterial occlusive disease. J Nutr Suppl. 4. 1996;126: 1238-1243.
- 89- Graham IM, Daly LE, Refsum HM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. JAMA, 1997;277:1775-1781.

- 90- Wolf PA, Belanger AJ, D'Agostino RB. Management of Risk Factors. *Neurologic Clinics*, 1992;10:177-191.
- 91- Thompson DW, Furlan AJ. Clinical Epidemiology of Stroke. *Neurologic Clinics*, 1996;14:309-315.
- 92- Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *Br Med J*, 1989; 298:789-794.
- 93- Adams HP, Butter MJ, Biler J, Toffol GJ. Nonhemorrhagic cerebral infarction in young adults. *Arch Neurol*, 1986;43:793-796.
- 94- Welin L, Svarsuld K, Wilhelmsen L, et al: analysis of risk factors for stroke in a cohort of men born in 1913. *N Engl J Med*, 1987;317: 521-526.
- 95- Toumilehto J, Bonita R, Steward A, et al. Hypertension, cigarette smoking, and the decline in stroke incidence in eastern Finland. *Stroke*, 1991;22:7-11.
- 96- Sagie A, Larson MG, Levy D. The natural history of borderline isolated systolic hypertension. *N Engl J Med*, 1993;329:1912-1917.
- 97- Wilking SV, Belanger A, Kannel WB et al: Determinants of isolated systolic hypertension. *JAMA*, 1988;3451-3455.
- 98- Davies L, Wilmschurst EG, Selhub J, et al. The relationship among homocysteine, creatinine clearance, and albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2001;24(10):805-1809.
- 99- 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.

- 100- Murai A, Tanaka T, Miyara T, et al. Lipoprotein abnormalities in the pathogenesis of cerebral infarction and transient ischemic attack. *Stroke*, 1981;12:167-171.
- 101- Nubida AR, Masana L, Masdeu S, et al. High-density lipoprotein cholesterol in cerebrovascular disease. *Arch Neurol*, 1981;38: 468.
- 102- Welin L, Svarsuld K, Wilhelmsen L, et al: Analysis of risk factors for stroke in a cohort of men born in 1913. *N Engl J Med*, 1987;317:521-526.
- 103- Malinow MR, Nieto FJ. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocysteine in asymptomatic adults. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*, 1996;87:1107-1112,.
- 104- McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol*, 1969;56:111-128, (abstract).
- 105- Malinow MR: Plasma homocysteine:a risk factor arterial occlusive disease. *J Nutr Suppl* 4, 1996;126:1238
- 106- Di Minno G, Davi G. Abnormally high thromboxane biosynthesis in homozygous homocystinuria. *J. Clin Invest*, 1993; 92:1400-1406.
- 107- Coppola A, Albsinni R Platelet and monocyte variables in homocystinuria due to cystathionine synthase deficiency. *Haematologia*, 1997;82:189-190.
- 108- Heinece JW, Rosen H The role of sulfurcontaining amino acids in superoxide production and madification of low density lipoprotein by arterial smooth muscle cells. *J Biol Chem*, 1987;262:10098-10103.
- 109- Parthasarathy S. Oxidation of low-density lipoprotein by thiol compounds leads to its recognition by the acetyl LDL receptor. *Biochim Biophys Acta*, 1987;917:337-340.

- 110- Blann AD. Endothelial cell damage and homocysteine. *Atherosclerosis*, 1993;94:89-91.
- 111- Stamler JS, Osborne JA. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and relaxed oxides of nitrogen. *J Clin Invest*, 1993;91:308-318.
- 112- Rodgers GM, Kane WH. Activation of endogenous factor V by a homocysteine induced vascular endothelial cell activator. *J.Clin Invest*, 1986;77:1909-1916.
- 113- Hajjar KA. Homocysteine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. *J Clin Invest*, 1993; 91:2873-2879.
- 114- Nishinaga M, Ozawa T. Homocysteine, thrombogenic agent, suppresses anticoagulant heparan sulfate expression in cultured porcine aortic endothelial cells. *J. Clin. Invest*, 1993;92:1381-1386.
- 115- Fermo I D'Angelo VS. Prevalance of moderate hyperhomocysteinemia in patients with early-onset venousvenous and arterial occlusive disease. *Ann Intern. Med*, 1995;23:747-753.
- 116- Nauck M, Bisse E, Wieland H. Pre-analyt,cal conditions affecting the determination of the plasma homocysteine concentration. *Clin Chem Lab Med*, 2001;39(8):675-680
- 117- Graham IM, Daly LE, Refsum HM et al: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA*, 1997;277:1775
- 118- Ubbink JB, Becker PJ, Vermeak WJH, Delport R: Results of B-vitamin supplementation study used in a prediction model to define a reference range for plasma homocysteine. *Clin Chem*, 1995;41:1033-37

- 119- Ubbink JB, Becker PJ. Results of Bvitamin supplementation study used in a prediction model to define a reference range for plasma homocysteine. Clin Chem, 1994;41:1033-1037.
- 120- Sato Y, Kaji M, Kondo. Hyperhomocysteinemia in Japanese patients with convalescent stage ischemic stroke:effect of combined therapy with folic acid and metilcobalamine. J Neurol Sci, 2002;15:65-68.
- 121- Graham IM, Daly LE. Plasma Homocysteine as a risk factor for vascular disease: The European Concerted Action Project. JAMA, 1997; 17: 989-995.
- 122- Boushey CJ, Beresford SAA, 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, 1997; 274:1049.
- 123- Zuo M, Nishio H, et all. The C677T mutation in the methylene tetrahydrofolate reductase gene increases serum uric acid in elderly men. J Hum Genet, 2000;45(4):257262.
- 124- Han H, Dwyer JT ,Selhub J, 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(3):149-154.
- 125- Davies L, Wilmshurst EG, et all. The relationship among homocysteine, creatinine clearance, and albuminuria in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care, 2001;24(10):1805-1809.
- 126- Toft JC, Toft H. Hyperhomocysteinemia and hypothyroidizm. Ugerskr Laeger, 2001;163(34):4593-4594.

127- Morris MS, Bostom AG, Jacques RF, Selhub J. Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2001;155(1):195-200.

EK**ÇALIŞMA FORMU**

Adı soyadı:

Dosya No:

Tarih:

Geliş saati:

Olayın olduğu saat:

1-Yaş: a) 49 yaş altı:

b)50-80 yaş arası

2- Cinsiyet:

a) Erkek

b)Bayan

3-Aile öyküsü :

a) Erken svo

b) Koroner arter hastalığı

c) Hipertansiyon

d) DM

e) Diğer

4- Postmenopoz:

5- Sigara kullanımı:

1. Hiç kullanmamış olanlar

2. Günde yarım paket en az 10 yıl kullananlar

3. Günde yarım-bir paket ve 10 yıldan uzun süredir kullananlar

6- Alkol kullanımı:

1.alkol hiç kullanmayanlar

2.Günde 50cc veya daha az düzenli olarak en az 10 yıl içenler

3. Günde 50cc'den fazla düzenli olarak ve en az 10 yıl içenler

7- OKS kullanımı:

8- İlaçlar :

9- Özgeçmiş.

HT: 1. Hipertansiyon öyküsü olmaması ve fizik muayenede TA<140/90 mmHg'dan

2.10 yıldan kısa süre hipertansiyonu mevcut

3. 10 yıldan uzun süre hipertansiyonu mevcut.

DM: 1.diyabet yok

2. 5 yıldan kısa süreli diyabet mevcut

3. 5 yıldan uzun süreli diyabet mevcut

Periferik damar hastalığı:

Atrial fibrilasyon(AF) ve MI:

Stroke öyküsü:

Diğer:

10. FM:

KB: N: S: A: SaO2:

GKS:

11.LAB:

CBC:

Hb:	Htc:	Mcv:	Wbc:	Plt:
-----	------	------	------	------

Biyokimya, kan lipidleri

Glukoz:	Bun:	Cr:	AST:	AST:
Na:	K:	Ca:	Mg:	ALP:
Alb:	Blb:	Cl:	Amilaz:	Ürik asit:
Total kolesterol:	LDL kolesterol:	HDL kolesterol:	Trigliserid:	Lipoprotein kolesterol:

PT, PTT:

PT:	PTT:	INR:
-----	------	------

Tiroid hormonları:

T3:	T4:	TSH:
-----	-----	------

Homosistein, B12, Folik Asit, B6:

Homosistein:	Folik Asit	B ₆ :	B ₁₂ :
--------------	------------	------------------	-------------------

Erken SVH Markerleri

Protein C	Protein S	Antitrombin III	CRP
-----------	-----------	-----------------	-----

12. EKG

13.RADYOLOJİ:

1-BBT :a) Gelişte :

b) Kontrol BBT:

2- MR,MR ANJİYO:

3- Karotis-Vertebral USG:

Tanı: