

T.C.
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

AKUT SEREBRAL İNFARKTLI HASTALARDA
AKUT FAZDA
PLAZMA HOMOSİSTEİN DÜZEYİ

DR. HALİL BEYDİLLİ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ÜLKÜ ERGENE

2005-İSPARTA

ÖNSÖZ

Başta; Ülkemizde Acil Tıp uzmanlığının kurulmasında büyük çaba harcayan ve acil tıp uzmanlarının eğitiminde yıllarca özverili bir şekilde çalışan, tez çalışmamın her safhasında bana yardımcı olan, her türlü hata ve kusuruma rağmen bana sabırla yaklaşan, hoşgörülü, eğitici ve öğretici kişiliği ile tez hocam Sayın Doç. Dr. Ülkü ERGENE'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübelerinden ve bilgilerinden yararlandığım, hoşgörülü, eğitici ve öğretici kişiliği ile tüm konularda her türlü desteğini esirgemeyen değerli hocalarım Anabilim Dalımız eski başkanı Doç. Dr. T. Ahmet SEREL ve Anabilim Dalı Başkanımız Yrd.Doç Dr. Önder TOMRUK'a

İhtisas sürem boyunca, yakın ilgi, bilgi ve hoşgörülü yaklaşımlarından dolayı; Sayın Yrd.Doç Dr. N. Gökben ÇETİN'e ve anabilim dalımızda çalışan tezimin hazırlanması için gerekli vakaların temininde son derece yardımcı olan, Dr. Hakan ARMAĞAN, Dr. Mücahit AVCİL, Dr. Burak BURSALI, Dr. Emine MARÇIL ve Dr. Menderes KILDIRAN'a ve tüm acil tıp kliniği hemşire, sağlık memuru ve personellerine,

Bu çalışmada emeği geçen; Başta Nöroloji Kliniği Anabilim Dalı başkanı Sayın Doç. Dr. Süleyman KUTLUHAN ve diğer tüm nöroloji kliniği araştırma görevlileri ve çalışanlarına,

Özverili çalışmalarından dolayı tüm Biokimya Merkez Laboratuvarı çalışanlarına, özellikle çalışma hastalarımın tetkiklerini yapan Dr. Fevziye Burcu ŞİRİN'e,

Eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve kendilerini tanımış olmaktan mutluluk duyduğum, çalışmamda bana yardımcı olan tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm hastanemiz çalışanlarına,

Ayrıca maddi-manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim eşime ve kızlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Halil BEYDİLLİ

İÇİNDEKİLER

Önsöz	ii
İçindekiler	iii
Simge ve Kısaltmalar	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
3. MATERYAL VE METOD	44
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	53
ÖZET.....	59
SUMMARY	60
KAYNAKLAR	61
EKLER.....	66
EK 1.	66
EK 2.	67

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

- AF: Atriyal Fibrilasyon**
- BT: Bilgisayarlı Tomografi**
- BBT: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi**
- CEİ: Chemiluminescent Enzyme Immunoassay**
- CBS: Sistatyonin β -sentetaz**
- DTT: Dithiothreitol**
- DM: Diyabetes mellitus**
- GİA: Geçici İskemik Ataklar**
- GKS: Glasgow Koma Skalası**
- HPLC: High Pressor Liquid Chromatogrphy**
- HT: Hipertansiyon**
- Hpr-Hcy: Hiperhomosisteineminin**
- Hcy: Homosistein**
- t-Hcy: Total Homosistein**
- İSK: İntraserebral Kanama**
- KAH: Koroner Arter Hastalığı**
- MRI :Manyetik Rezonans Görüntüleme (İmaging)**
- MRKS: Modified Rankin Koma Skalasına**
- MTHFR: Metilen tetra hidro folat redüktaz**
- MS: Multibl skleroz**
- NO: Nitrit oksit**
- SAK: Subaraknoit Kanama**
- SAH: S-adenozilhomosistein**
- SVH: Serebrovasküler hastalıklar**
- SVO: Serebro Vasküler Olay**

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüz endüstriyel toplumlarında ölüm ve sakatlığın önde gelen nedenleri serebral ve koroner aterosklerozdur. Hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, sigara içimi, ileri yaş bilinen risk faktörlerinin yanında son yıllarda yüksek serum homosistein (Hcy) düzeylerinde ateroskleroz için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmektedir (1). Son dönemde akut serebral infarkt (inme), Alzheimer hastalığı ve depresyonun da içinde bulunduğu değişik nörolojik sorunlarla serum homosistein (Hcy) düzeyleri arasında karşılıklı ilişkiler bildirilmektedir. Yüksek serum homosistein düzeyleri ile periferik vasküler hastalıklar, iskemik kalp hastalıkları, akut serebral infarkt gelişimi arasında bir ilişkinin bulunduğu gösterilmiştir (1-4).

Homosistein, diyetteki aminoasitlerden metiyoninin demetile bir ürünüdür. Plazma veya serum Hcy'ni, veya total homosistein (tHcy); sulfhidril Hcy ve disulfid Hcy'nin homosistein parçalarını ve serum proteinlerine bağlı olan ve olmayan parçaların toplamını gösterir (5). Homosisteinin, venöz trombozda belirgin risk faktörü olarak rol oynadığı belirlenmesine karşın, iskemik serebrovasküler hastalıklardaki rolü üzerine olan etkisi tam olarak belirlenememiştir. Son yıllarda yapılmış çalışmalarda yükselmiş homosistein seviyesi ve serebral infarkt (inme) arasında sıkı bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (6,7). Şiddetli hiperhomosisteineminin ($>100\mu\text{mol/L}$) arterioskleroz ve serebral tromboemboli nedeni, orta hiperhomosisteineminin ($30-100\mu\text{mol/L}$) ise vasküler risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (6-11).

Yüksek homosistein düzeylerinin klinik aterosklerotik vasküler hastalıklarda bir risk faktörü olarak ilişkili olduğu giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Homosistein ile ilişkili aterojenik olaylar; endotel hasarı, bunu takip eden trombosit aktivasyonu ve trombüs formasyonu ile ilişkili gibi gözükmektedir. Yüksek homosistein düzeyleri genetik olarak kalıtılan hastalıklar sonucu ortaya çıkabileceği gibi beslenme ile yetersiz alım ya da metabolizmasında rol oynayan maddelerin eksikliği sonucu da gelişebilir. Hipotiroidizm, böbrek fonksiyon bozukluğu, sistemik lupus eritematozus, nikotinik asit, teofilin, metotreksat ve L-Dopa gibi ilaç tedavileri sırasında yüksek homosistein düzeyleri saptanabilir (1,10,12-14).

Pek çok vaka kontrol çalışması yüksek homosistein seviyeleri ile serebral infarkt arasında ilişki göstermiştir, fakat prospektif yapılan çoğu vaka da ya çok az yada sıfır ilişki ortaya koyarak tutarsızlık sergilemektedir. Bu çalışmaların temelinde önceden var olan bir homosistein yüksekliğinin serebral infarkt (inme) için risk faktörü olduğunun gösterilmesi yatmaktadır. Plan olarak tüm bu vaka-kontrol çalışmalarında inme vakaları öncelikle tanımlanır ve homosistein düzeylerinin ortaya konması inmeyi takip eder. Hastalık sürecinin Hcy düzeylerini yükselten şey olabileceği kaygısı vardır. İnme sonrası artmış homosistein düzeylerinin gözlenmesi, homosisteinin inme gelişiminde bir risk faktörü olabileceği kaygısını doğurmaktadır. Bunun yanı sıra homosistein artışı, hastalık sürecinin sebebi olmaktan ziyade bir akut faz reaktanı, bir sonuç da olabilir (5).

Akut serebral infarkt sonrası aylar içinde konvelesan döneme kadar homosistein düzeylerinde artış gösterilmişse de, serebral infarkt esnasındaki akut fazda ilk 24 saatte Hcy düzeylerini inceleyen az sayıda çalışma yapılmıştır. Akut değişikliklerin hem Hcy düzeylerinin klinik yorumuyla hem de daha düşük Hcy düzeylerinin tedaviye etkisiyle ilişkisi vardır. Vitamin B6 ve B12 ile birlikte kullanılan folik asitin homosistein düzeylerini düşürmede etkili olduğu gösterilmiştir. Fakat homosistein düzeyini düşürmenin inmeyi azaltacağına dair randomize klinik deneyimlere henüz ulaşılammıştır. İkincil önlem deneyleri henüz gelişim aşamasındadır. Bunlardan biri ancak belli bir düzeyin üzerindeki homosistein düzeylerine sahip ve inmeden 100 gün sonrasına dek kan vermeyi kabul edebilecek vakaları çalışmaya dahil eden 1996-2004 tarihleri arasında Toole ve arkadaşlarının yaptığı “İnme Önlemede Vitamin Birlikteliği” (VISP) çalışmasıdır (15). Bu çalışmada da kesin bir sonuca varılamamış farklı gruplarda daha detaylı çalışmalar önerilmiştir. Bununla birlikte, henüz ne kadar sürede gözlem yapılması gerektiği bilinmemektedir (5).

Genetik hastalıklar nedeniyle de kan ve idrarda homosistein yükseliği görülebilmektedir. İdrarda artmış homosistein düzeylerinin saptandığı homosistinüri; klinik ve biyokimyasal olarak farklı 3 ayrı antiteden oluşan genetik bir hastalıktır. Sistation sentetaz eksikliği kan ve idrarda artmış metionin ve Hcy düzeylerinin saptandığı, otozomal resesif kalıtılan en sık rastlanan formudur (1,9,13,14). Bu enzimin geni 21 q üzerinde lokalize edilmiştir. Sistationin sentetaz eksikliği nadir

gözlenir (1/200.000). Homozigotlarda enzim aktivitesi %1-5 arasıdayken heterozigotlar genellikle klinik olarak korunmuştur ve enzim aktivitesi %40-60 arasındadır. Klasik homosistinüri fenotipli çocuklarda oküler, vasküler, iskelet ve sinir sistemi anomalileri gözlenir. Vasküler endotelin zedelenmesi sonucunda aterosklerozu hızlandırarak arteriyel tromboz, myokard infarktüsü ve serebral infarkt (inme) gelişimine neden olur (1,9,14,16). Etkilenen bireylerde marfanoid görünüm, lens dislokasyonu ve kognitif etkilenme saptanabilir. Malar rash ve livedo retikularis bazı hastalarda gözlenmektedir. Bu özellikler gözlenebilmekle birlikte hastalık için karakteristik değildir (1,14). Sistation sentetaz eksikliğinin heterozigot şekli (Tip I) genel popülasyonun 1/70 ile 1/200'ünde görülür ve serum Hcy'deki ılımlı bir yükselme ile birlikte dir. Metionin sentetaz enzim aktivitesi Tip II homosistinürili hastalarda düşük saptanmıştır. Bu formda mental retardasyon ve şizofreni siktir. Lens ektopisi saptanmaz. Tip III homosistinüride metiltetrahidrofolat redüktaz enzimi eksiktir (1,14,16).

Homosistein, methioninin demetilasyonu ile oluşan sülfürlü bir aminoasit olup, venöz trombozda belirgin risk faktörü olarak rol oynadığı belirlenmesine karşın, iskemik serebrovasküler hastalıklardaki rolü üzerine olan etkisi tam olarak belirlenememiştir. Son yıllarda yapılmış çalışmalarda yükselmiş homosistein seviyesi ve serebral infarkt arasında sıkı bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (11).

Plazma homosistein düzeyinde her 5µmol/L artışın koroner arter hastalığı (KAH) risk oranını 1,6 kat arttırdığı ve bu artışın total kolesteroldeki 0,5µmol/L (19mg/dl) artışa eşdeğer olduğu bildirilmiştir (1,11). Türk toplumu, total kolesterol seviyesi nispeten düşük bir Akdeniz ülkesi olmasına rağmen, inme ve koroner kalp hastalığı sıklığı yüksek bir topluluktur. Türk toplumunda plazma homosistein düzeyinin oldukça yüksek bulunması, hiperhomosisteineminin ülkemizde serebro vasküler olay (SVO) ve KAH risk faktörü olarak öneminin belirlenmesinin gerektiğini ortaya koymaktadır (11). Erkeklerdeki homosistein düzeyi, kadınlardan 1µmol/L daha yüksektir (11,14). Ayrıca yaşla da hafif artma eğilimi gösterir. Östrojen, total homosistein konsantrasyonunu, beslenme ve kas kitlesinden bağımsız olarak düşürür. 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. Benzer şekilde gebe 17-54 yaş arası kadınlarda aynı yaş grubu oral kontraseptif kullanmayan kadınlara göre daha düşük bulunmuştur. Hormon replasman tedavisi verilen menapozdaki sağlıklı kadınlarda plazma homosistein düzeyi tedavi almayanlardan %10-15 daha düşük bulunmuştur. Tedavi öncesi yüksek olanlarda bu fark daha belirgindir (%20-25) (11,14). Ayrıca yapılan iki çalışmada, akut miyokard infarktüsünün ilk 24 saatinde homosistein düzeylerinin en az 72 saat sonra ölçülenden %40 daha düşük olduğu ve postinfarktüs dönemde yeniden artış olabileceği gösterilmiştir (11,17). Bu nedenle hastalarda homosistein düzeyi ölçümünün infarktüs öncesi veya sonrası dönemlerde yapılması gerektiği savunulmuştur. Fakat infarktüs öncesi düzeyleri bilinmediği için, akut hadisenin homosisteini etkilemesinden mi, yoksa diyet açığından mı veya birtakım seri fizyolojik değişikliklerden mi kaynaklandığı bilinmemektedir. Ancak Johann ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada ise, akut myokard infarktüsüyle gelen 10 hastanın, trombolitik tedavi öncesi ve trombolitik tedavi sonrası 4. ve 24. saatinde ölçülen homosistein değerlerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (18). Hatta başka bir çalışmada homosisteinin, akut faz reaktanı gibi erken dönemde yükseldiği(1-3. günler) ve 6 ay sonra bazal değerlerine yeniden indiği belirtilmiştir. Bu nedenlerle akut atak sırasında homosisteinde meydana gelen değişikliklerle ilgili hala tam bir görüş birliği yoktur. Yapılan birçok çalışmada ırk ve etnik köken yönünden de bir fark olmadığı gösterilmiştir (5,8,11,13).

Bu çalışma ile değiştirilebilir bir risk faktörü olan homosisteinin serebral infarktli hastalardaki önemi belirlenmeye çalışılacaktır. Plazma homosistein düzeyinin saptanması; homosistein metabolizmasının kalıtsal bozukluklarının tanı ve tedavisinin takibinde olduğu kadar, yüksek plazma homosistein düzeyinin günümüzde serebrovasküler ve prematüre kardiyovasküler hastalıklar açısından majör bağımsız değiştirilebilir bir risk faktörü olarak kabul edilmesi yönüyle de büyük önem kazanmaktadır (11,19).

Akut serebral infarkt (inme) sonrası homosisteindeki akut değişimleri tanımlamak amacı ile bu çalışma planlandı. Isparta ve çevresinden Acil servise başvuran akut serebral infarkt geçirmiş ve/veya geçirmekte olan hastaların, atak sonrası ilk 24 saatteki homosistein (Hcy) değişimlerinin ölçülmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER:

Serebrovasküler hastalıklar tüm dünyada, Amerika'da ve tüm batı ülkelerinde başlıca ölüm nedenidir. Genellikle bilimsel komiteler tarafından serebrovasküler ve kalp hastalıklarına yeni risk bir faktörünün kabulü kolay olmayıp sıklıkla şüphe ile karşılanır. Bununla beraber son on yıl içinde hiperhomosisteineminin; hipertansiyon, kolesterol, sigara içimi, şişmanlık gibi majör risk faktörleri arasına girmesi amaçlanmıştır (11, 19). Plazma homosistein ölçüm yöntemlerindeki gelişmeler homosisteinin kardiyovasküler, serebro vasküler ve periferal damar hastalıkları için, bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmaların büyük bir bölümü, kardiyovasküler hastalıklar ile artmış total plazma homosistein konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi gösteren ve destekleyen çalışmalardır (4,11).

Ayrıca homosistein, folik asit, vitamin B12 ve vitamin B6 arasındaki sıkı ilişkinin anlaşılması sonucu bu vitaminlerin alınmasının, total plazma homosistein konsantrasyonunun düşmesine neden olduğu; miyokardial infarktüsün önlenmesinde de bu vitaminlerin kullanılmasının faydasını gündeme getirmiştir. Aynı zamanda diyetteki folik asit, vitamin B12, vitamin B6 eksikliğinin kanda homosisteinin yükselmesine neden olduğu ve sonuçta kalp hastalığını tetiklediği gösterilmiştir (1,11,14,19,20).

Homosistein, sülfür içeren bir aminoasit olup ilk kez 1932 yılında Du Vigneaud tarafından, metiyoninin demetilasyonu sonucunda olduğu bulunmuştur (21). Homosistein metabolizmasındaki anormallikler ilk defa Carson ve Neill tarafından, 1962'de Kuzey İrlanda'da mental retardasyonlu ikiz kardeşlerin idrarlarında, homosisteininin yüksek konsantrasyonda olmasıyla saptandı (22). Aynı tarihlerde Gerritsen ve Waisman tarafından Wisconsin' de mental retardasyon, büyüme geriliği ve konjenital anomalisi olan bir bebeğin idrarında yüksek homosistein atılımı saptandı (23).

1964'de, National Institutes of Health' de çalışan Mudd ve Finkelstein, başka bir homosistinürik hastanın karaciğer biopsi örneğinden, sistatyonin β -sentetaz enziminin eksik olduğunu rapor ettiler. Daha sonra, homosistinüri ile bu enzimin kofaktörü olan vitamin B6 veya piridoksal fosfat arasındaki ilişki üzerinde duruldu ve homosistinüriye neden olan diğer enzim defektleri tanımlandı (11,14,24).

Carey ve arkadaşları (1966), folat ve homosistein metabolizması arasındaki ilişkiyi, daha sonra da zihinsel özürlü ve homosistinürili hastaların kanlarında, düşük folat seviyelerinin bulunduğunu saptadılar (1968). Ayrıca yüksek doz folat eklenmesinin, idrardaki homosisteini azalttığı ve metiyoninin idrardaki salınımını arttırdığını gözlediler. Böylece folatın homosistinüri tedavisinde önemli bir madde olabileceğini düşündüler (25).

Homosistein ve aterosklerozis arasındaki ilişkiyi, Massachusetts General Hospital'da patoloji asistanı olarak çalışan Kilmer S. Mc. Cully, 1968 yılında ilk defa gündeme getirmiştir (3). O yıllarda yapılan İnsan Genetiği Konferansı'nda, Mc. Cully, "Homosistinüri" isimli yeni bir hastalığı öğrendi. Zihinsel özürlü 9 yaşındaki bir kız çocuğunun idrarında, büyük miktarda homosistein aminoasidi bulunuyordu. Annesinin ifadesine göre bu kızın amcası da zihinsel özürlü bir çocuktü ve 8 yaşında iken, 1930 yılında felçten ölmüştü. Bu ilginç olgu, ilk defa, 1933 yılında New England Journal of Medicine dergisinde yayımlandı. 8 yaşındaki bir çocuk aynı yaşlı insanlar gibi felçten nasıl öldüğünü anlamak için patolojistler otopsi yaptılar, hastanın beynindeki arterlerin daraldığını, kan pıhtısı ile tıkanmış ve çocuğun damarlarının aynı yaşlılardaki gibi arteriosklerotik olduğunu gözlemladiler. Tesadüf olarak, Dr. Mc. Cully bu yayının yapıldığı bölümde çalışıyordu. Bu ilk homosistinürili olguyu tekrar çalışmaya karar verdi. Arşivden, mikroskobik slaytlarını ve olgunun değişik organlarının parafinde saklanmış küçük parçalarını tekrar inceledi. Sonuçta tıpkı yaşlılardaki gibi çocuğun vücudundaki bütün arterlerde, arteriosklerozis olduğunu saptadı. Fakat bu çocuğun damarlarındaki, arteriosklerotik plaklarda, kolesterol ve yağ depolarının olmaması ilgi çekiciydi. Çocukta yalnızca homosistinüri vardı. Dr. Mc. Cully homosistein aminoasidinin, arter damarlarını hasara uğratarak aterosklerozise ve felce neden olduğunu düşündü. Arterlerdeki süratle ilerleyen ciddi hasarın, arteriosklerotik plaklarda depolanan yağlar ve kolesterolden önce olduğu kanısına vardı (3,26,27).

1987 de Kang düşük plazma folatının, 1988 de Brattstrom izole B12 eksikliğinin açlıkta orta derecede hiperhomosistinemiye neden olduğunu saptadılar (28,29). Daha sonra yapılan genel popülasyondaki epidemiyojik çalışmalar ve dolaşımdaki yükselmiş homosistein seviyesi ile prematüre koroner, serebral ve periferal aterosklerozis, arasında sıkı bir ilişkinin olduğunu göstermiştir (1,11-14).

Son zamanlarda homosistein ile ilgili çalışmalar hızla artmaktadır. Hiperhomosisteineminin, aterosklerotik vasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olması yanı sıra; yükselmiş homosistein düzeyleri, venöz trombozis için de bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bundan başka, hiperhomosisteineminin yaşlılarda kognitif bozuklukların, gebelik komplikasyonlarının, nöral tüp defeklerinin ve bazı nöropsikiyatrik hastalıkların gelişmesinde de önemli rol oynadığı düşünülmektedir (1,10,11,14).

Homosistein yüksekliği için kesin bir sınır değer belirlenmemiş olup genel popülasyonda % 90-95 oranında görülen değer üstü yüksek olarak kabul edilmektedir. Hiperhomosisteineminin vasküler olay risk artışıyla ilişkili olan kesin bir sınır değeri yoktur. Gerçekte bu ilişki hipertansiyon ve kolesterol yüksekliğinde olduğu gibi doğrusaldır. Hafif hiperhomosisteinimli hastalar ağır hiperhomosisteineminin veya homosistinürinin klinik bulgularının hiçbirini vermedikleri gibi prematüre koroner arter hastalığı ve hatta tekrarlayan arteriyel ve venöz tromboz açısından da 30-40 yaşlarına kadar tipik olarak semptomatik değildirler. Ağır hiperhomosisteinemi seyrek olmakla beraber, hafif hiper homosisteineminin genel popülasyonun yaklaşık %5-7'sinde, aterosklerotik damar hastalarının ise %13-47'sinde olduğu tahmin edilmektedir (1,11,14).

Homosistein veya ilgili bir metabolitinin neden olduğu aterotrombozun moleküler mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, bol sayıda epidemiyolojik kanıt, koroner, serebral ve periferik damarlardaki ateroskleroz için hafif hiperhomosisteineminin bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (1,9,11,14).

2.1. Serebrovasküler Hastalıklar

2.1.a. Tanımlar, Sınıflama:

Serebrovasküler hastalıklar (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. Klinik sınıflama aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (**Tablo 1**) (30).

Tablo 1. Serebrovasküler hastalıkların klinik sınıflaması (30):

A. Asemptomatik SVH
B. Fokal beyin disfonksiyonu ile giden SVH
1. Geçici iskemik ataklar (GİA)
2. İnme
a. İskemik inme (serebral infarkt)
b. Kanayıcı inme (beyin kanaması, subaraknoid kanama)
C. Vasküler demans
D. Hipertansif ensefalopati

A. Asemptomatik SVH: Vasküler hastalığa ait serebral veya retinal semptomları olmayan hastaları ifade etmektedir. Görüntüleme yöntemleri ile saptanabilen asemptomatik beyin infarktları veya boyunda beyni besleyen arterlerin asemptomatik olarak daralma-tıkanmaları buna örnek olarak verilebilir (30).

B. Fokal beyin disfonksiyonu ile giden SVH:

1) Geçici İskemik Ataklar (GİA): İskemik kökenli olduğu düşünülen, genellikle bir damar alanına lokalize edilebilen, kısa (tanım gereği maksimum 24 saat), fokal serebral fonksiyon kaybı epizodlarını ifade eden klinik bir kategoridir. Semptomların kısa sürmesi iskeminin geçici olmasına bağlı olabildiği gibi beyinde kalıcı hasar oluşan hastalarda da semptomlar kısa bir süre içinde gerileyebilir (30).

2) İnme: Dünya Sağlık Örgütü tanımlamasına göre; vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmaksızın, fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ile karakterize klinik bir sendromdur. İnme nedeniyle komaya giren ve subaraknoid kanama geçiren hastalarda fonksiyon kaybı global olabilir. Semptomlar tanım gereği 24 saatten uzun sürer veya ölümlle sonlanabilir. İnme, 1-2 günde tam düzelme, kısmi düzelme, ağır maluliyet veya ölümlle sonuçlanabilir. Hafif iskemik inmeler ve geçici iskemik ataklar etiopatoloji, prognoz ve tedavi açılarından benzer özellikler taşırlar. Bu nedenle bu iki klinik

tabloyu birbirinin devamı gibi ele almak daha doğrudur. Hem GİA (24 saatten kısa), hem de inme (24 saatten uzun veya ölüm) tanımında anahtar özellik; ani yerleşen fokal nörolojik defisit bulgularının varlığı ve bu bulguları açıklayacak nonvasküler alternatif bir patolojinin olmayışıdır. **Tablo 2**'de fokal serebral iskemiye işaret eden nörolojik ve oküler semptomlar; **Tablo 3**'de ise tanı karışıklığına yol açabilecek, fokal serebral iskemiye düşündürmeyen nonfokal nörolojik semptomlar sıralanmıştır (30).

Tablo 2: Fokal nörolojik ve oküler semptomlar (30):

<p>1- Motor semptomlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vücudun bir yarısının tümü veya bir bölümünde zaaf veya sarsaklık (hemiparezi) • Eşzamanlı bilateral zaaf (paraparezi, kuadriparezi)* • Yutma güçlüğü (disfaji)* • Dengesizlik (ataksi)*
<p>2- Konuşma/Lisan bozuklukları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konuşulan dili anlamakta veya ifade etmekte güçlük (disfazi) • Okumada (disleksi) veya yazmada (disgrafi) güçlük • Hesap yapmada güçlük (diskalkuli) • Peltek konuşma (dizartri)*
<p>3- Duysal semptomlar: Vücudun bir yarısının tümü veya bir bölümünde farklı duyma (hemisensoriyel bozukluk)</p>
<p>4- Vizüel semptomlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bir gözde vizyon kaybı (geçici monooküler körlük veya am. fugax) • Görme alanının yarısı veya çeyreğinde vizyon kaybı (hemianopsi, kuadrantanopsi) • Bilateral körlük Çift görme (diplopi)*
<p>5- Vestibüler semptomlar: Dönme hissi (vertigo)*</p>
<p>6- Davranışsal/kognitif semptomlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Giyinme, saç tarama, diş fırçalama vb. aktivitelerde güçlük; • Mekan dezoryantasyonu; • İhmal (vizyo- spasyal- perseptüel disfonksiyon) • Unutkanlık (amnezi)*

*Tek başına olduğunda mutlaka geçici fokal serebral iskemiye göstermez

Tablo 3: Nonfokal nörolojik semptomlar (30):

<ul style="list-style-type: none"> • Genel halsizlik ve/veya duysal bozukluk baygınlık hissi, sersemlik hissi. • Bilinç kaybı veya değişikliği ile birlikte göz kararması veya iki yanlı görme bozukluğu. • İdrar veya dışkı inkontinansı. • Konfüzyon. • İzole olduğunda aşağıdaki semptomlardan biri *: <ul style="list-style-type: none"> o Dönme hissi (vertigo) o Kulak çınlaması (tinnitus) o Yutma güçlüğü (disfaji) o Peltek konuşma (dizartri) o Çift görme (diplopi) o Denge kaybı (ataksi)

* Bu semptomlar, birkaçı bir arada bulunduğu, veya diğer fokal nörolojik semptomlarla birlikte olduğunda fokal serebral iskemiye işaret edebilirler.

C. Vasküler demans; iskemik veya kanayıcı inme veya iskemik-hipoksik beyin lezyonları sonucu gelişen, günlük yaşam aktivitelerini bozacak ölçüde ağır kognitif tutulum ile karakterize, kompleks bir hastalık olarak tanımlanabilir. Çok sayıda kortikal infarkt, stratejik lokalizasyonlu az sayıda infarkt veya yaygın-mültifokal subkortikal tutulum sonucu demans sendromunun ortaya çıkabilir (30).

D. Hipertansif ensefalopati sendromu, 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 (30).

2.1.b. SVH Epidemiyolojisi

Epidemiyoloji: İnsan topluluklarında hastalık sıklıklarının dağılımı (mortalite, insidens, prevalans, zaman içindeki değişiklikler), ve belirleyicilerinin (hazırlayıcı etkenler, risk faktörleri) bilimidir. İnme klinik olarak tanımlanmış bir sendromdur ve serebral infarkt, intraserebral kanama (İSK) ve subaraknoid kanama (SAK) gibi farklı subtipleri içerir. Tüm inmeler içinde serebral infarkt %80 (%70-85), İSK %15 (%7-15) ve SAK ise %5 (%2-8) oranında görülür. Epidemiyolojik çalışmaların, ideal olarak, hem global olarak inme, hem de subtipler için ayrı ayrı yapılması gerekir. Ancak topluma dayanan epidemiyolojik çalışmalarda güvenilir olarak subtip ayırımı yapmak güç veya imkansızdır (30).

Akut serebral infarkt (inme yada GİA olsun) sadece gelişmiş ülkelerde değil, tüm dünyada da koroner kalp hastalığı ve tüm 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. Yaşlı popülasyonda (45-84 yaşlar) bu oran binde dörde çıkmaktadır. İnme prevalansı bir toplumda yaşayan ve inme geçirmiş olan insanların oranı olarak tanımlanır ve binde altı civarındadır. İnme mortalitesinde batı ülkelerinin çoğunda ve Japonya'da son 50 yıldır süregelen bir azalma izlenmektedir. Mortalite azalması, bazı ülkelerde 1980'li yılların ortalarına kadar izlenen inme insidensindeki azalmanın ötesindedir ve inme ağırlığı ile inmeye bağlı olgu ölüm oranının yıllar içinde azaldığını düşündürmektedir. Buna rağmen, gene yıllar içinde toplumdaki yaşlı insan oranındaki artışa bağlı olarak inme ve inmeye bağlı ölümlerin mutlak sayısı artmaktadır (30).

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 yanı sıra, erişkinlerde ilk sırada gelen maluliyet nedenidir. Nörolojik hastalıklar nedeniyle hastahaneye yatan olguların yarısından fazlasını inmeli hastalar oluşturmaktadır. Nüfusu giderek yaşanan ülkemizde de inmenin çok önemli ve önlenebilir bir sağlık sorunu olduğu açıktır (30).

2.1.c. İnme Risk Faktörleri

Bir hastalığın oluşmasında yatkınlık yaratan etkenler risk faktörü olarak tanımlanır. İnme risk faktörleri; inmenin subtipi, risk faktörünün değiştirilebilirliği, ve inme ile ilişkisinin bilimsel kesinliği dikkate alınarak sınıflanabilir. Tablo 4'de iskemik inme ile ilişkili risk faktörleri sıralanmış, izleyen metinde ise bunların önemlileri tartışılmıştır. İntraserebral kanama ve subaraknoid kanama ile ilişkili risk faktörleri ise metnin sonunda ayrıca değerlendirilmiştir (30).

Yaş inme ile ilgili en önemli risk faktörüdür. İnme geçirenlerin yaklaşık %70'i 65 yaşın üzerindedir. İnme insidansı 55 yaşından sonra her dekat için iki kat artar. İnme insidansı erkeklerde kadınlara göre 1.25 kez fazladır. Ama kadınların yaşam süresi erkeklerden uzun olduğu için inme nedeni mutlak ölüm sayısı kadınlarda daha yüksektir (1,11,14,30). ABD'de en yüksek inme insidansı ve mortalite hızları siyah ırkda görülür. Japon ve Çinlilerde de yüksek inme (özellikle İSK ve intrakranyal ateroskleroz) insidansı bildirilmiştir. Sosyoekonomik faktörler ırka bağlı değişikliklerin değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Hem anne, hem de baba tarafında soy geçmişte inme olanlarda yüksek inme riski gösterilmiştir (30).

Tablo 4: İskemik inme risk faktörleri (30):

A- İNME İLE İLİŞKİSİ KESİN RİSK FAKTÖRLERİ
<p>I- Değiştirilemeyen risk faktörleri</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Yaş ▪ Cins ▪ Herediter/ailesel özellikler ▪ Irk/etnisite ▪ Coğrafi bölge
<p>II- Değiştirilmesiyle inme önlenmesinde değeri kanıtlanmış risk faktörleri</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipertansiyon ▪ Kalp hastalıkları (atriyal fibrilasyon, infektif endokardit, mitral stenoz, yakın tarihli geniş miyokard infarktüsü) ▪ Sigara ▪ Yüksek kan kolesterolü ve lipitler ▪ Orak hücreli anemi ▪ Geçici iskemik ataklar ▪ Asemptomatik karotis stenozu
<p>III- Değiştirilmesiyle inme önlenmesinde olası (henüz kanıtlanmamış) yararı olan risk faktörleri</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes Mellitus • Hiperhomosistinemi • Sol ventrikül hipertrofisi (EKG ile)

Tablo 4: İskemik inme risk faktörleri (devam):

B- İNME İLE İLİŞKİSİ KESİN OLMAYAN RİSK FAKTÖRLERİ
<ul style="list-style-type: none"> • Diğer kalp hastalıkları (kardiyomiyopati, segmental hareket bozuklukları, nonbakteriyel endokardit, mitral anüler kalsifikasyon, mitral valve prolapsusu, spontan ekografik kontrast, aort stenozu, patent foramen ovale, atriyal septal anevrizma) • Oral kontraseptif kullanımı • Alkol kullanımı • Zararlı madde kullanımı • Fiziksel inaktivite • Obezite • Yüksek hematokrit • Diyet • Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı • Stres • Migren • Uyku apnesi • Hiperkoagülabilité ve inflamasyon (fibrin oluşumu ve fibrinoliz, fibrinojen, antikordiyolipin antikorları) • Subklinik hastalıklar (artmış intima-media kalınlığı, aort aterom plakları, azalmış bilek-kol kan basıncı oranı, manyetik rezonans görüntüleme (MRI)/ bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme 'de infarkt benzeri lezyonlar) • Sosyoekonomik özellikler • Mevsim ve iklim

Hipertansiyon iskemik inme için en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Hipertansiyon varlığında iskemik inme sıklığı 4 kat artar. Arter basıncı azaldıkça belirli bir alt sınır bulunmaksızın inme riski de azalmaktadır. İnmelerin yaklaşık %60'ı hipertansiyona bağlanabilir. Antihipertansif tedavi ile inme riskinin %40 oranında azaldığı gösterilmiştir. Bu etki her cins ve ırkda, ileri yaşta ve izole sistolik hipertansiyonda da geçerlidir (30).

Çok sayıda **kalp hastalığının** inme riskini arttırdığı gösterilmiştir. Bunların arasında en önemli ve tedavi edilebilir etken atriyal fibrilasyondur (AF). Kardiyembolik inmelerin yaklaşık yarısı AF'li hastalarda ortaya çıkmaktadır. AF inme riskini bağımsız olarak 3-5 kat artırır. Başta hipertansiyon olmak üzere pek çok risk faktörünün etkisi yaşla azalırken AF'nin etkisi artarak sürer. Öyleki 80 yaşın

üzerinde görülen her 4 inmeden biri AF'ye bağlanabilir. Oral antikoagülan kullanımı ile AF'ye bağlı inmelerin %70'i önlenebilir (30).

Diabetes mellitus ateroskleroz yatkınlığını ve hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi gibi diğer aterojenik risk faktörlerinin sıklığını artırır. Diabet inme riskini erkeklerde 1.8, kadınlarda ise 2.2 kez artırır. Daha sıkı glisemi kontrolü ile inme insidensinin azalması mümkün olmakla birlikte henüz kanıtlanmış değildir. Ancak diabetiklerde kardiovasküler hastalık mutlak riski çok yüksektir ve bu durum antihipertansif ve antilipidemik tedavi kararlarını etkiler (30).

Hiperkolesterolemi koroner kalp hastalığı için önemli ve değiştirilebilir bir risk faktörü olmakla birlikte iskemik inme sıklığı ile ilişkisi zayıftır. Ama ekstrakraniyal karotis aterosklerozu ile total ve LDL kolesterolün pozitif, HDL kolesterolün ise koruyucu etkisi gösterilmiştir. Dahası statin grubu ilaçlarla yapılan çalışmalarda, koroner kalp hastalığının yanısıra iskemik inme insidensinde de önemli bir azalma sağlanabildiği ispatlanmıştır (30).

Sigara içilmesi inme riskini yaklaşık iki kat artırır. İçilen miktar arttıkça risk de artmaktadır. Sigaranın bırakılması ile inme riski hızla azalır ve 2-4 yıl içinde normale yaklaşır (30).

Alkol kullanımı ile inme arasında "U" veya "J" şeklinde bir ilişki gösterilmiştir. Yani, az miktarda alkol (günde 1-2 kadeh şarap eşdeğeri) koruyucu etki gösterirken yüksek miktarlarda alkol riski arttırmaktadır (30).

Orta derecede fizik aktivite (haftanın çoğu günlerinde 30-60 dakika hızlı yürüyüş eşdeğeri) kan basıncının azalması, kilo verilmesi, HDL kolesterolde artış, LDL kolesterolde azalma, insülin duyarlılığında artış, glikoz toleransında düzelme, trombosit agregabilitesinde azalma ve sigaranın bırakılmasını kolaylaştırma gibi olumlu etkilere sahiptir. Fizik aktivitede artışın koroner kalp hastalığı sıklığını azaltmanın yanısıra, bir çalışmaya göre sadece erkeklerde, başka bir çalışmaya göre ise her iki cinste inme riskini azalttığı gösterilmiştir (30).

Obezite; kan basıncında, glisemide ve aterojenik kan lipitlerinde artışa yol açabilir ve bazı çalışmalarda bağımsız olarak inme insidensi ile ilişkili bulunmuştur. Santral obezite (abdominal bölgede yağ toplanması) genel obeziteye göre aterojenik hastalıklar açısından daha önemli olabilir. Sebze, meyve ve liflerden zengin; yağ, özellikle de doymuş yağlardan fakir bir diyet genel olarak sağlığı korumak için tavsiye edilmektedir (30).

Kan **homosistein** düzeyi genetik faktörler ile B6, B12 vitaminleri ve folik asit alımı tarafından belirlenir. Yüksek kan homosisteininin hem aterojenik hem de tromboza meyil yaratan etkileri vardır. Hiperhomosisteinemi varlığında koroner kalp hastalıkları ve iskemik inme sıklığı artar. B6, B12, ve folik asit suplementasyonu ile kan homosistein değerleri düşürülebilir. Ancak bu girişim ile iskemik inme veya miyokard infarktüsü sıklığında azalma henüz gösterilmiş değildir (1,7,8,10,11,14,30).

GİA geçirenlerde yıllık inme riski %4 civarındadır. Diğer majör risk faktörleri için gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra da, GİA hem inme hem de miyokard infarktüsü için anlamlı ve bağımsız bir risk faktörüdür. GİA nedeni olarak yüksek dereceli karotis stenozu bulunması, hemisferik semptomların olması, yakın tarihli GİA geçirmiş olma ve muhtemelen kreşendo tarzında GİA'lar iskemik inme riskini arttıran faktörlerdir (30).

Asemptomatik karotis stenozundan boyunda bir üfürüm duyulduğunda veya ultrasonografi gibi bir yöntemle tarama sırasında şüphelenilebilir. Hemodinamik olarak anlamlı ekstrakranial karotis stenozu ile ipsilateral inme oranı yılda %1-2 civarındadır. Giderek artan veya daha ileri stenozlarda risk daha yüksek olabilir (30).

Birçok risk faktörü bir arada bulunduğunda, risk faktörlerinin tek tek düzeyleri çok yüksek olmasa bile, inme riski birkaç kat yükselir. Çeşitli risk faktörleri dikkate alınarak hazırlanan tablolardan bir kişinin kendi yaşının ortalamasına göre kaç kat fazla inme riski taşıdığı hesaplanabilir. Bireysel riskin derecesi risk faktörleri ile mücadele etmenin önemini kavranmasına yardımcı olur ve tedavi kararlarını etkiler (30).

Spontan intraserebral kanama (İSK) ile ilgili en önemli risk faktörü yaştır. İSK erkeklerde kadınlara göre, ve siyah ırkta beyazlara göre daha yüksektir. Asyalı popülasyonlarda çok yüksek intraserebral kanama oranları bildirilmiş olmakla birlikte bu çalışmalarda çoğunda BT verifikasyonu yoktur. Hipertansiyon intraserebral kanama için en güçlü değiştirilebilir risk faktörüdür. Günümüzde antihipertansif tedavi İSK prevansiyonunda kanıtlanmış tek tedavi türüdür. Özgeçmişte inme öyküsü, ağır alkol kullanımı, kokain, antikoagülasyon ve trombolitik tedavinin İSK için değiştirilebilir risk faktörleri oldukları gösterilmiştir. Çok düşük serum kolesterolü (total kolesterol <160 mg/dl) ve sigara içiminin risk faktörü olup olmadıklarının belirlenmesi için başka çalışmalara ihtiyaç vardır (30).

Subaraknoid kanamanın yaş ile ilişkisi İSK kadar belirgin değildir. Çok iyi bilinmeyen nedenlerle SAK kadınlarda ve ABD’de siyahlarda daha sıktır. SAK’lı hastaların yaklaşık %5’inde soygeçmişte SAK bulunur. Polikistik böbrek hastalığı, aort koarktasyonu, Marfan sendromu, Ehlers Danlos sendromu, fibromusküler displazi gibi nadir kollajen ve elastin hastalıklarında yüksek SAK insidensi görülür. SAK için en önemli değiştirilebilir risk faktörü sigara içilmesidir. Sigaranın bırakılması artmış riski azaltır ama tümüyle ortadan kaldırmaz. Bu ilişkinin patogenezi bilinmemekle birlikte, akciğerlerde makrofajlar tarafından salınan proteolitik enzim aktivitesi, erken ateroskleroz, nikotin kullanımı ile geçici kan basıncı artışı öne sürülen spekülasyonlar arasındadır. Hipertansiyon da sigara kadar güçlü olmasa da SAK için bağımsız bir risk faktörüdür. Sigaranın bırakılması ve antihipertansif tedavinin SAK önlenmesinde etkinliği kanıtlanmıştır. Ağır alkol kullanımı, östrojen kullanımı gibi olası diğer risk faktörlerinin değeri kesin değildir (30).

2.2. Homosistein

2.2.1. Homosistein Metabolizması

Homosistein, proteinlerde bulunmayan, metiyonin metabolizması esnasında oluşan ve kükürt içeren bir esansiyel aminoasittir (11,31). Homosistein, remetilasyon veya transsülfürasyon ile metabolize edilir (**Şekil 1**). Protein alımının düştüğü durumlarda,

remetilasyon yolundaki, betaine-homosistein metiltransferaz (BH) veya 5-metil tetrahidrofolat-homosistein metiltransferaz (Metiyonin sentetaz, MS) enzimlerinin katalizlemesiyle, homosistein metiyonine metabolize edilir. Vitamin B₁₂'nin kofaktör olarak rol aldığı metiyonin sentetaz enzimi tarafından katalize edilen N5-metiltetrahidrofolat, metil kaynağı olarak kullanılıp, homosistein metiyonine remetilize edilir (11,14,32). Bu metil donorü N5, N10 metilen FH₄' den sentez edilir ve bu reaksiyon N5, N10 Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) tarafından katalizlenir. MTHFR, FAD bağımlı bir enzimdir. Homosisteinin, folat ve vitamin B₁₂ bağımlı remetilasyonu, klinik olarak vit B₁₂, folik asit ve homosistein ilişkisini de açıklar. Bu metabolik ilişki 25 yıl önce "Metil - Folat - Trap Hipotezi" ile açıklanmıştır. Bu teoride; vitamin B₁₂ eksikliğine bağlı olarak metiyonin sentetazın inhibe olduğu, 5-metiltetrahidrofolatın- Tetrahidrofolata dönüşümünün bloklandığı ve indirgenmiş folatların 5- metiltetrahidrofolat olarak tutulduğu saptanmıştır. Bu ise indirgenmiş folatları, pürin ve pirimidin sentezinden uzaklaştırır ve böylece DNA sentezini ve hücre çoğalmasını inhibe eder (14,19).

Karaciğerde ise homosisteinin büyük kısmı, metil kaynağı olarak betain'i kullanıp, betain-homosistein metiltransferaz aracılığıyla remetilize edilir. Bu enzim başlıca karaciğerde ve daha az oranda böbrekte bulunur (11,14).

İzole hücreler üzerindeki çalışmalar, intrasellüler homosisteinin kısa bir yarı ömrünün bulunduğunu ve homosisteinin etkili bir şekilde ekstrasellüler ortama taşındığını göstermiştir. Bu taşınım, homosisteinin üretiminin arttığı durumlarda artış gösterdiği, üretiminin azaldığında ise inhibe olduğu şeklindedir. Bu da intrasellüler homosistein seviyesinin belirli sınırlar içinde tutulduğunu gösterir. İzole hücrelerle yapılan bu çalışmalar çok önemlidir; çünkü plazma veya idrar gibi ekstra sellüler ortamdaki homosistein konsantrasyonu, hücre içi homosistein üretimi ile kullanımı arasındaki dengeyi yansıtır (11).

Metiyonin devamlı olarak ya S-adenozilmetiyonin (SAM) üzerinden, demetile olarak S- adenozilhomosisteine (SAH) ve oradan homosisteine çevrilir (**Şekil 1**). Metiyonin fazlası olduğu durumlarda veya sistein sentezi gerektiği hallerde homosistein bu kez transsülfürasyon yoluna girer (11,14,32). Burada, homosistein, serin ile kondanse olarak; sistatyonin beta-sentaz enzimi aracılığıyla sistatyonine dönüşür. Sistatyonin β-sentaz enzimi memeli dokularda yaygın olarak bulunan bir enzim olup, kofaktör olarak

vitamin B6'nın biyolojik aktif formu olan piridoksal 5 – fosfata gerek duyar. Sistatyonin sentezinin fizyolojik önemi, tek yönlü irreversibl olan bu reaksiyon ile homosisteinin, artık metiyonin ön maddesi olarak kullanılamayıdır (11,14).

Bu şekilde sistatyoninin artmış sentezi, hücrede aşırı konsantrasyondaki metiyoninin metabolik olarak ayarlanması olabilir. Sistatyonin, γ -sistatyonaz (Sistatyonin liyaz) tarafından hidrolize edilerek, sistein, α -ketobutirat ve amonyuma ayrılır. Bu enzimde kofaktör olarak, piridoksal 5-fosfata gerek duyar. Transülfürasyon burada tamamlanıyor ve sistein; inorganik sülfat, taurin, glutatyon veya pürvata metabolize edilir (9,11,14).

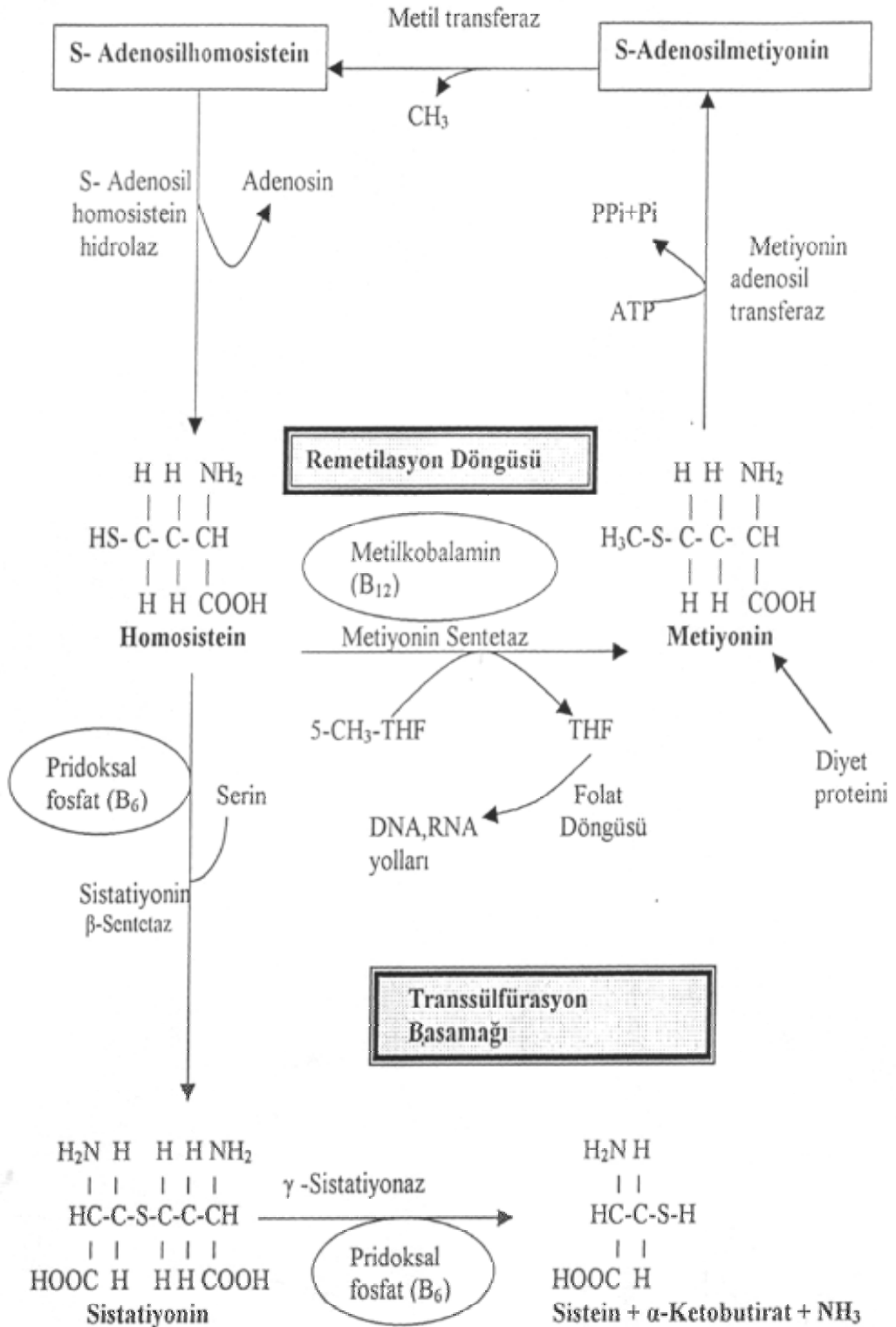
Böylece, homosistein metabolizması suda çözünen vitaminlerden; folat, vitamin B12, piridoksin ve riboflavini kapsar. Bu vitaminlerin aktif koenzim formlarına dönüşümündeki bozukluk veya herhangi birindeki eksiklik homosistein düzeylerini etkileyecektir. Hiperhomosisteineminin şiddetli durumları, homosisteinin remetilasyon veya transülfürasyon yollarındaki enzim eksiklikleri nedeniyle meydana gelir (9,11,14).

2.2.2. Plazmadaki Homosisteinin Formları

Homosistein, thiol (sülfidril) içeren dört karbonlu bir alfa amino asittir. İnsan plazmasında homosistein, %2 serbest, %98'i disülfid olarak okside formda bulunur. Okside formların; %80-90'ı protein-bağlı homosistein karışık disülfid (esas olarak pozisyon 34'deki tek serbest sistein rezidüleri ile albumine), %5-10'u homosistein-sistein karışık disülfid ve %5-10'u da homosistini (ki otooksidasyona uğrayan Hcy) kapsar (**Tablo 5**) (11). Disülfid bağı tüm oksidize olmuş homosistein formlarının yaygın bir görünüşünü sunar. Oksidasyon dakikalar ve saatler içinde meydana gelir, sonra serbest Hcy dolaşıma salınır. Yalnız %2'si serbest thiol olarak oluşur. Çok sayıdaki araştırmalar sonucu, sağlıklı yetişkinlerdeki plazma total homosistein konsantrasyonunun 5-15 $\mu\text{mol/L}$ olduğu saptanmıştır (1,6,9,11).

Koroner arter hastalığı, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalığı olanlarda 15-25 $\mu\text{mol/L}$ olduğu bulunmuştur. Bununla beraber böbrek bozukluğunun son safhasındaysa total homosistein konsantrasyonu 25-50 $\mu\text{mol/L}$ 'ye ulaşır. Homosistein düzeyleri; kadınlar ile erkekler arasında farklılık göstermektedir. Sağlıklı kadınlarda 6-10 $\mu\text{mol/L}$, sağlıklı erkeklerde ise 8-12 $\mu\text{mol/L}$ arasında olduğu saptanmıştır (11).

Şekil 1: Homosistein metabolizması



Fakat insan plazma ve dokularında çeşitli formları bulunabilir. Karışıklıktan sakınmak için Hcy formları arasında ayırım yapmanın önemli olduğunu belirten araştırmalar yapılmıştır (1,6,9,11).

Tablo 5: Plazmada bulunan homosistein formları :

HOMOSİSTEİN FORMLARI	
Redükte form: Homosistein	$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\ \\ \text{OOC-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SH} \end{array} \quad \% 1$
Okside formlar: Homosistin	$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\ \\ \text{OOC-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S} \\ \\ \text{OOC-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S} \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array} \quad \% 5-10$
Karışık disülfid: Protein bağlı Homosistein	$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\ \\ \text{OOC-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SH} \\ \\ \text{PROTEİN} - \text{S} \end{array} \quad \% 80-90$
Sistein -Homosistein	$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\ \\ \text{OOC-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S} \\ \\ \text{OOC-CH-CH}_2\text{-S} \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array} \quad \% 5-10$

Patolojik koşullar altında bu fraksiyonların nispi dağılımı farklı olabilir. Örneğin serbest redükte formun konsantrasyonu, homosistinürili hastalarda total plazma homosisteininin %20'sinin üstünde hesaplanabilir. Son zamanlarda, bu formun esas olarak vasküler endotelyum üzerindeki etkilerden sorumlu olduğu gösterilmiştir, fakat total plazma homosisteini ölçüldüğü zaman ayırt edilememiştir (11).

Homosistein tiolaktan fizyolojik olarak homosisteinin stabil 5 üyeli halka kondansasyon ürünüdür. Metiyonil-tRNA aminoaçil sentetaz tarafından oluşturulur, çözülebilir ve damara bağlı esterazlarla sirkülasyondaki birikimi önleyerek homosisteini hidrolize eder. Bununla birlikte, intrasellüler homosistein tiolaktan yükselmesi, özellikle B kompleks vitamin yetmezliği varlığında, hücre homeostazisinin de hasara uğrayan etkilerle %20 ye erişebilir (11).

Plazma veya serumda saptandığı zaman homosistein, homosist(e)in olarak isimlendirilir. Çünkü o tiol oluşan bir redüksiyon basamağını kapsar. Çoğu şu anda kullanılan laboratuvar metodları, bu redüksiyon çalışmasını içerir. Serbest ve protein bağlı tüm formlar ölçülmesine rağmen, homosisteinin redükte(-sh) ve oksidize(s-s) formlarının hepsini içeren homosist(e)in (veya total homosistein:tHcy) terimi yarım olarak isimlendiriliyor. Gelecekte otörler tarafından homosist(e)in teriminin kullanılması daha muhtemel görülüyor (11).

2.2.3. Hiperhomosisteinemilerin Sınıflandırılması

Hiperhomosisteinemi, plazma homosistein konsantrasyonlarına göre hafif, orta ve şiddetli derecede olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Her bir durum için etiyolojik faktörler farklı olmaktadır. Hiperhomosisteinemi'nin dereceleri (**Tablo 6**'da) gösterilmiştir (1, 9,11,14) .

Tablo 6: Hiperhomosisteineminin sınıflandırılması

	Plazma Homosistein (µmol/L)
Hafif form	15-30
Orta form	31-100
Şiddetli form	>100

2.2.4. Metiyonin Yükleme

Metiyonin yükleme testi homosistein metabolizmasındaki muhtemel defektleri açığa çıkarmakta kullanılır (11,14,33). Metabolizma sırasında, hücre içi homosistein, etkili bir şekilde extrasellüler ortama aktarılır. Extrasellüler homosistein, intrasellüler homosisteinin yapımı ve kullanımı için bir göstergesi oluşturur (11,34). Hücreleri yüksek konsantrasyonda metiyonine maruz bırakmakla, intrasellüler homosistein

metabolizmasındaki defektler ortaya çıkarılabilir. İnvitro olarak metiyonin yüklü karaciğer hücreleri intrasellüler olarak orta derecede yükseklik gösterdiği halde, extrasellüler olarak aşırı bir artış gösterir. Burada önce homosisteinin bazal düzeyi ölçülür, sonra 100 mg/kg dozunda oral metiyonin verilir, alımdan 2 ve 8 saat sonra tekrar ölçüm yapılarak, metiyonin tarafından meydana getirilen, plazmadaki homosisteinin geçici artışı saptanır. Metiyonin yüklemesinden sonra ölçülen homosistein konsantrasyonu ortalamanın 2 standart sapma üzerinde ise hiperhomosisteinemi var kabul edilir. Bu test özellikle, hiperhomosisteinemiden şüphe edilip, açlık homosistein değeri normal gelenlere yapılır (11,14). Özellikle vitamin B6 ve sistatinyonin beta sentetaz eksikliğinin sebep olduğu transsülfürasyon yolundaki hafif bozukluklarda açlık homosistein ölçümlerinden daha duyarlıdır. Çünkü homosistein konsantrasyonundaki geçici geri dönüşlü postprandial artışlardan, transsülfürasyon yolundaki enzimler sorumludur. Remetilasyon yolundaki bozuklukları göstermede ise pek duyarlı değildir (11,35).

2.2.5.Hiperhomosisteinemi Nedenleri

İnsanlarda homosistein düzeyleri başta demografik faktörler olmak üzere genetik, ilaçlar, yaşam şekli gibi bir çok faktörden etkilenmektedir (11,14) (**Tablo 7**).

2.2.5.1 Fizyolojik Faktörler:

Yaş ve cinsiyet, total plazma homosisteininin ilerleyen yaşla birlikte arttığı bilinmektedir. Erkeklerde kadınlara göre daha yüksek plazma homosistein seviyeleri (serbest + bağlı) bildirilmiştir. Plazma homosisteinindeki cinsiyet farklılıkları yaş grupları arasında da gözlemlenmiştir (11,14,36-38).

Norveçli 8-12 yaş grubu çocuklarda, homosistein 5-6 $\mu\text{mol/L}$ iken, 40-42 yaş grubundaki kadınlarda 9,1 $\mu\text{mol/L}$, erkeklerde 10,8 $\mu\text{mol/L}$, 65-67 yaşlarında ise kadınlarda 11,0 $\mu\text{mol/L}$; erkeklerde 12,3 $\mu\text{mol/L}$ olarak belirlenmiştir (11).

Kang ve arkadaşları kadınlarda total homosisteinde ve proteine bağlı homosisteinde yaklaşık 50 yaş civarında belirgin artış saptamışlardır. Bu yaşın üzerinde kadınlar da erkeklerdeki düzeylere yaklaşmakta hatta aşabilmektedir (39). Bununla beraber başka bir çalışmada postmenopozal kadınlarda (ortalama 58 yaş), premenopozal kadınlara oranla daha yüksek plazma homosisteini bulunmuş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Bu sonuçlar kadınların aynı yaş

grubundaki erkeklere göre daha düşük homosistein konsantrasyonuna sahip olduğunu göstermektedir. Siyah ırk ile beyaz ırk arasında da farklılıklar saptanmış ve siyah ırktaki gençlerin beyazlara oranla metiyonini daha kolay metabolize edebildikleri gösterilmiştir (11,14,39) (**Tablo 7**).

Renal fonksiyon, homosistein seviyesinin güçlü bir göstergesidir. Bu minor ürüner ekstraksiyondan ziyade renal metabolizma ile ilgili olabilir. İleri yaşla gelen renal fonksiyonlardaki azalma yaşla artan homosistein seviyesini açıklayabilir (11,14).

2.2.5.2. Genetik faktörler:

Genetik faktörlerin, fenotipin ve çevresel faktörlere bağlı olarak plazma homosisteininin; farklılık gösterdiği belirtilmiştir. Yenidoğanlarda, Hcy metabolizması hataları homosisteinüri ile seyreden ağır hiperhomositeinemiye neden olur, en sık Sistatyonin β Sentetaz (CBS) eksikliği olmak üzere metilen tetra hidro folat redüktaz (MTHFR) defektleri, Hcy remetilasyonunun bozulması ve kobalamin metabolizmasındaki yeni doğan hatalarına bağlıdır (11,14).

Plazma homosistein düzeyindeki yükselmeler tipik olarak ya homosistein metabolizmasında yer alan enzimlerin genetik defektleri ya da vitamin kofaktörlerinin beslenmeye bağlı eksikliklerinden kaynaklanır (**Tablo 7**) (11,14).

Homosistinüri, doğumsal metabolik bir bozukluk olup hem transülfürasyon defektinden hem de homosisteinin tekrar metiyonine dönüştürüldüğü 5-metil THF bağımlı remetilasyonundaki defektten meydana gelir (11).

Sistatyonin beta-sentaz eksikliği, ağır hiperhomositeineminin en sık karşılaşılan genetik nedenidir. Enzim aktivitesi ya hiç yoktur yada düşük seviyededir. Konjenital homosistinüri olarak adlandırılan bu hastalığın homozigot formu açlıkta $400\mu\text{mol/L}$ 'ye kadar ulaşan plazma homosistein konsantrasyonu ile birlikte (11). Sistatyonin β -Sentetaz eksikliği 1/344.000 görülür ve otozomal resesif olarak aktarılır. Klinik bulguları, ektopik lens, iskelet bozuklukları, mental retardasyon, tromboembolizm ve ağır prematür aterosklerozdur. Aterotrombotik komplikasyonlar sıklıkla homozigotlarda özellikle de genç erkeklerde görülür ve genellikle ölümcüldür. Heterozigotlarda ise klinik bulgular daha az belirgindir ve vasküler olay riskinde artışla ilişkili olup olmadığı net değildir. Plazma homosistein seviyeleri genelde $20-40\mu\text{mol/L}$ (normalin 2-4 katı) civarında seyrederek (11).

Tablo 7: Hiperhomosisteinemi nedenleri (14):

Genetik	Homozigot MTHFR defekti	↑↑↑
	Hetetozigot MTHFR defekti	↑
	Termolabil MTHFR defekti	↑
	Homozigot CBS defekti	↑↑↑
	Hetetozigot CBS defekti	↑
	Kobalamin mutasyonu	↑↑↑
	Metiyonin sentaz defekti	↑
	Down sendromu	↓
Fizyolojik	Yaşlılık	↑
	Erkek cinsiyet	↑
	Glomeruler filtrasyon azalması	↑
	Kas kitlesinde artma	↑
Yaşam şekli	Vitamin alma	↓
	Sigara içme	↑
	Aşırı kahve	↑
	Aşırı alkol	↑
	Sedanter yaşam	↑
	Menapoz	↑
	Fiziki aktivite	↓
Hastalıklar	Vitamin B ₁₂ eksikliği (penisyöz anemi)	↑↑↑
	Vitamin B ₆ eksikliği	↑
	Folat eksikliği	↑↑
	Böbrek yetmezliği	↑↑
	Hiperproliferatif bozukluklar	↑
	Hipotiroidi	↑
İlaçlar	Folat antagonistleri (metotreksat, fenitoin)	↑
	Vit. B12 antagonistleri (nitrik oksit)	↑↑
	Vit. B6 antagonistleri (teofilin, azarabin)	↑
	Antiepileptikler	↑
	Kontraseptif ve hormon tedavisi	↓
	Aminotioller (asetilsistein, penisillamin)	↓
	Adenozil homosistein hidrolaz inhibisyonu	↓
	Diğerleri (L-dopa, kolestiramin, niasin ...)	↑

Sistatyonin β -Sentetaz eksikliği saptanmış hastaların tedavisi, düşük metiyonin diyeti ile yapılır. Hastaların yaklaşık %50'si pridoksin tedavisine cevap vermektedir ve bunlar rezidüel enzim aktivitesine sahip olan hastalardır. Piridoksin cevap vermeyen hastalar için sistin takviyeli diyet uygulanır. Betain ile tedavi konusu halen araştırılmaktadır (11,14).

Vitamin B12'ye bağımlı remetilasyon yolunda yer alan, N5-N10 Metilen tetrahidrofolat redüktazın homozigot eksikliği de, ağır hiperhomosisteinemiye yol açar. Bu tür eksikliği olan hastalar kısmen etkili tedavinin olmayışından dolayı, sistation beta-sentetaz eksikliği olanlara göre daha kötü bir prognoza sahiptirler. Ek olarak N5-N10 Metilen tetrahidrofolat redüktazın nokta mutasyonu sonucu alanin yerine valin gelmesine neden olan, bir termolabil türü (C677T) bildirilmiştir. Bu mutasyon Fransızların %38'inde ve Kanadalıların %5-15'inde pozitif bulunmuş ve orta derecedeki plazma homosistein yüksekliğinin en sık nedeni olduğu bildirilmiştir. Metilen tetrahidrofolat redüktaz enziminin C677T polimorfizimi genel popülasyonda yüksek homosisteinin kuvvetli bir ön göstergesi olmasına rağmen, 6000'den fazla hastayı içeren çalışmaların meta-analizinde, bununla kardiyovasküler hastalık risk artışı arasında ilişki bulunmamıştır (11,14,40).

2.2.5.3. Yaşam Şekli veya Sonradan Kazanılan Faktörleri:

Dietle alınan vitamin B12, B6 ve folat düzeyi ile plazma homosistein düzeyi ters orantılıdır. Aşırı sigara, alkol ve kafeinli kahve içen kişilerde Hcy düzeyi yükselirken fizyolojik aktivite ile Hcy seviyesi düşer. Bu tür hayat tarzı faktörlerinin etkisi kadınlarda erkeklerden daha belirgindir. Kronik alkoliklerde, etanolün vitamini etkilemesi sonucu Hcy seviyesi artarken hafif derecede etanol tüketenlerde Hcy düşmektedir (14).

1) Beslenme bozuklukları: Homosistein metabolizması için gerekli olan vitamin kofaktörlerin (B12, B6 vitaminleri, folat) alınan besindeki eksikliği hiperhomosisteinemiye neden olabilir. Belirgin olarak yükselmiş homosistein konsantrasyonları esansiyel vitamin B12 kofaktörü ve folat ko-substratının diyetteki eksikliğinde de gözlenmiştir (1,11,14). Normal kişilerde serum vitamin B12, folat, vitamin B6 konsantrasyonları ile plazma homosistein konsantrasyonu arasında negatif bir korelasyon vardır. Selhup ve arkadaşları, hiperhomosisteinemi hastaların yaklaşık 2/3'ünde B vitaminlerinden bir veya daha fazlasının yetersizliğinin eşlik ettiğini öne

sürmüşlerdir (41). Bunların besine eklenmesi yüksek homosistein düzeyini normalleştirse de, bunun kardiovasküler mortalite ve morbiditeyi düzeltip düzeltmediği bilinmemektedir (11,14).

Diyetteki homosisteinin kaynağı L- Metiyonin'dir. Meyve ve sebzelerde yaklaşık %1,2-9 g metiyonin bulunur. Hayvansal proteinler çok daha yüksek metiyonin içerirler. Et, balık % 2,7 g, yumurta % 3,2 g, inek sütü % 2,9 g ve insan sütü ise %1,4 g metiyonin içerir (11,42).

Bununla birlikte sigara içimi, yüksek tansiyon, artmış kolesterol ve sedanter yaşam tarzının, artmış total plazma homosisteini ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Alkoliklerde de t-Hcy konsantrasyonları yüksek saptanmıştır. Ancak bu durum belki de kötü ve eksik beslenme ile de ilişkili olabilir. Fazla kahve tüketiminin benzer olarak homosistein konsantrasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (11,14).

a) Vitamin B12 (Kobalamin) eksikliği: Genellikle 60 yaş ve yukarısında gelişen vitamin B12 eksikliğinin klasik görüntüsü megaloblastik anemi, makrositoz ve hipersegmente nötrofiller ile buna eşlik eden nörolojik anormalliklerdir. Bu durumlarda hematolojik tablo önemli bir diagnostik özellik taşır. Son yıllarda yapılan klinik araştırmalar, bu klasik görünüşün yanlış olduğunu ve çok hafif biyokimyasal değişikliklerin olduğu ve hiçbir hematolojik anormalliğin olmadığı çok geniş bir hasta grubunda da vitamin B12 eksikliği olduğunu göstermiştir (11,43).

Kobalamin eksikliğinin tanısı için kullanılan testlerin bir takım dezavantajları vardır. Serum vitamin B12 ölçümleri eksiklik bulunan hastaları, normallerinden tam olarak ayırt edemez. Çünkü, normallerin % 2,5'u düşük değerlere sahiptir. Ayrıca hastaların yaklaşık % 5-10'u kadarı klinik olarak kobalamin eksikliği tanısı konmasına rağmen, normal serum kobalamin seviyelerine sahiptir. Vitamin B12 eksikliğini belirlemede kullanılan diğer testlerin de yanlış sonuçlar verme olasılığı yüksektir. Vitamin B12 eksikliği olan popülasyonda serum kobalamin ve plazma homosistein konsantrasyonları hiperbolik bir ilişki gösterir. Serum vitamin B12 seviyesi normalin altına (>130 pmol/L) yaklaştığı zaman plazma homosistein konsantrasyonu aniden yükselir (11,14).

Eğer kobalamin eksikliği olan bir hasta tedavi edilirse, hematolojik anormallikler iyileşebilir veya tamamen kaybolabilir, ama nöropsikiyatrik bozukluklar ilerlemeye devam edebilir. Klinik çalışmalar plazma homosisteininin, vitamin B12

eksikliğinin hassas bir markeri olabileceğini göstermiştir. Ancak spesifitesi azdır, Çünkü birçok başka durumlarda da homosistein artmaktadır. Yine de tedavi öncesi ve sonrası ölçümleri yapılarak spesifitesi arttırılabilir. Vitamin B12 veya folik asit tedavisi sonrası yaklaşık 14 gün sonra homosistein düzeylerinin normale döndüğü gösterilmiştir (42).

b) Folat eksikliği

Folat eksikliği sıklıkla beslenme kaynaklıdır ve genellikle alkolikler, gebe kadınlar ve malabsorbsiyonlu hastalar gibi kişilerde gelişir. Klasik belirtileri makro-ovalositoz, anemi ve hipersegmente nötrofillerdir. Plazma homosisteinin seviyesi, folat eksikliği olan hastalarda belirgin olarak artar, serum folat konsantrasyonları normalin altında $<2 \mu\text{g/L}$ olan 19 hastada, normalin alt sınırında, $2 - 3,9 \mu\text{g/L}$ olan 137 hastada ve normal konsantrasyonlarda $4-17,9 \mu\text{g/L}$ olan 44 hastada yapılan bir çalışmada serum homosistein konsantrasyonları ile serum folat konsantrasyonları arasında negatif bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir (11,14).

Plazma folat düzeyi normal değerlerininin alt sınırlarına düşen hastaların yarısında plazma homosistein düzeyi artmıştır. Bu durum, normalin alt sınırında serum folat konsantrasyonları oluşturan folat alımının homosisteinin optimal retilasyonu için yeterli olmadığı ve bu şartlar altında rölatif bir doku folat eksikliğinin olabileceğini göstermektedir (1,11,14).

Plazma folat ölçümlerinin hücre içi folat düzeylerini yansıtmaması nedeniyle laboratuvar ve klinik olarak eksikliği saptanamayan hiperhomosisteinemi vakalarının folat tedavisi ile homosistein düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Folik asidin bu etkisi, hem hiperhomosisteinemi postmenopozal kadınlarda, hem de her yönüyle sağlıklı olan kişilerde gözlenmiştir. Plazma homosisteinindeki bir artış hücre içi folat eksikliğini veya folat bağımlı reaksiyonların fonksiyonundaki bozukluğu yansıtır. Bu faktörün güvenilirliği, antifolat bir ilaç olan methotrexate verilmesinden saatler sonra, plazma homosisteininin belirgin artmasıyla gözlemlenmiştir (11).

Plazma homosisteini folat eksikliğinin bir indikatörü olarak klasik laboratuvar testleri yerine kullanılabilir. Serum folat tayini, folat alımındaki geçici bir azalma ile doku folat eksikliği ile beraber olan kronik folat eksikliğini birbirinden ayıramaz. Ayrıca, alkolik ve megaloblastik anemili hastalarda, hem serum, hem de eritrosit folatı normal olabilir. Ek olarak eritrosit folat ölçümleri sorunludur ve hem

laboratuvarlar arası varyasyonları, hem de ölçümler arası varyasyonları oldukça yüksektir (11).

Klinik hastalıklar ve kullanılan ilaçlar sonucu gelişen folat ve kobalamin eksikliği hiperhomosisteineminin ana nedenidir (**Tablo 7**). Yüksek homosistein seviyeleri böbrek yetmezliğinde ve çeşidi diğer durumlarda da gözlenmiştir. Hiperhomosisteinemi bazı ilaçlarla özellikle Hcy metabolizmasını etkileyen vitaminlerle azalır (14). Homosistein seviyesini yükselten durumlar aşağıda ayrıca ele alınmıştır (**Tablo 8**).

Tablo 8: Plazmada homosistein yüksekliğiyle karakterize durumlar (11):

<u>1-Kronik hastalıklar</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Serebrovasküler hastalıklar • Kardiyovasküler hastalık • Periferik vasküler hastalık • Derin ven trombozu • Kronik böbrek yetmezliği • Preeklampsi • Tip2 DM • Diyabetik nefropati • Diyabetik retinopati • Retinal vasküler oklüzyon • Depresyon • Alzhemier hastalığı • Parkinson hastalığı • Şizofreni 	<ul style="list-style-type: none"> • Multiple sklerozis • Kognitif bozukluk • Akut lenfoblastik lösemi • Ağır Psöriasis • Hipotiroidi • Sistemik lupus eritematozus • Osteoporoz • Osteoartrit • Klodikasyo intermitant • Nöral tüp defektleri • Romatoid artrit • Spontan düşüklükler • Plasental ayrılma (abruption) • Diğer
<u>2-İlaçlar</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Kolestiramin ve kolestipol (kobalamin ve folat absorpsiyonunun azalması) • Metotreksat (dihidrofolat redüktaz inhibisyonu) • Fenitoin ve karbamazepin (folat antagonisti) • Nitröz oksit (vitamin B12 antagonisti, metiyonin sentaz inaktivasyonu) • Niasin ve teofilin (piridoksal kinaz azalması) 	<ul style="list-style-type: none"> • Androjenler (kas kütlesi ve serum kreatininin artması) • Siklosporin A (renal fonksiyonun azalması) • Metformin (Kobalamin absorpsiyonunun azalması). • Fibrik Asit türevleri (renal fonksiyon ile interferasyon). • 6-azouridin triasetat (Vitamin B6 antagonisti)

2.2.6. Plazma Homosistein Yüksekliği ile Karakterize Durumlar

Yukarıda da değinildiği gibi plazma homosistein seviyesini bir çok hastalık ve ilaç etkilemektedir. Bu durumların başlıcalarına **Tablo 8**'de değinilmiştir.

2.2.6.1. Yüksek Homosistein Düzeyleri ve Serebral Vasküler Hastalıklar:

İlk kez 36 yıl önce Mc Cully, plazma homosistein düzeyi ile aterosklerotik vasküler hastalıklar arasındaki ilişkiye dikkat çekerek hiperhomosisteineminin aterosklerotik hastalıklarla sonuçlandığını bildirmiştir (3). Şiddetli hiperhomosisteinemi hastalarda myokard infarktüsü, inme ve pulmoner embolizm gibi vasküler patolojiler sonucu yüksek sıklıkta erken ölümler saptanmıştır (1,2). Artmış kan Hcy düzeylerinin homosistinürik çocuklarda arteriyel ve venöz tromboembolizm riskini artırdığı ifade edilmektedir (2-4).

Kang ve Wong hafif ve orta homosistein yüksekliği bulunan hastalarda %12 ile % 47 arasında koroner, serebral ve oklüsif periferik arteriyel hastalık saptandığını bildirmişlerdir (39). Tan ve Venketasubramanian Asyalı yetişkinlerde hiperhomosisteineminin (Hpr-Hcy) iskemik inme için bağımsız risk faktörü olduğu ve büyük arter inmelerinde Hpr-Hcy'nin proaterojenik etkisi nedeniyle inme riskini artırdığı sonucuna vardılar (44). Benzer şekilde Kuzey İrlanda da yapılan vaka-kontrollü bir çalışmada yüksek Hcy düzeyleriyle inme, vasküler demans ve Alzheimer hastalığı arasındaki ilişki vurgulanmaktadır (45). Son dönemde Kelly ve arkadaşları 1487 hastayı içeren bir meta-analizde orta ve yüksek Hpr-Hcy ile iskemik inme arasındaki ilişki olduğunu bildirmişlerdir (46).

Genç hastalarda orta homosisteinemi ile birlikte serebrovasküler hastalık gözlenmesinin genetik olma olasılığı fazlayken, yaşlı hastalarda homosisteinemi genellikle edinseldir (1,14). Artmış plazma homosistein düzeylerinin özellikle yüksek serum kolesterol düzeyleri, yüksek kan basıncı ve sigara içimi gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığında ateroskleroz için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmektedir (1).

Homosisteinemi'li hastalardaki beyin infarktlerinde büyük intrakranial damarlarda ateromatöz oklüzyon gözlenmektedir. Bu damarlarda tipik aterosklerotik değişiklikler; fibröz plaklar, medial fibrosiz ve internal elastik laminada kesintiler gözlenmiştir (1). Vaka kontrollü çalışmalarda iskemik inmeli % 30 hastanın plazma Hcy

düzeyle aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı bireylere kıyasla en az 1.5 kat yüksek saptanmıştır (1,14).

Malinow ve Nieto homosistein değerleriyle, karotik arter intima media kalınlığı arasında birliktelik saptadıkları çalışmada, hafif yüksek Hcy ($> 10.5 \mu\text{mol/L}$) düzeyleri saptanan asemptomatik yetişkinlerdeki karotik intimal kalınlığı, plazma Hcy düzeyi $<5.88 \mu\text{mol/L}$ olan hastalara kıyasla artmış olarak saptamışlardır (47). Aynı çalışmada serum Hcy düzeyleri $14-16 \mu\text{mol/L}$ arasında olan yaşlı hastalarda, $<10 \mu\text{mol/L}$ altında olanlara kıyasla inme riski 2.8 kat artmış risk belirtilmektedir. Sen ve arkadaşlarının inme ve geçici iskemik ataklı hastalarda yaptıkları klinik bir çalışmada artmış Hcy düzeyleriyle aortik aterom progresyonu arasında ilişki bildirilmiştir (48).

Vasküler hastalıklar ile homosistein düzeyleri arasındaki ilişkiyle ilgili olarak birçok mekanizma öne sürülmüştür. Homozigot sistationin β sentetaz enzimi eksikliği sonucu olan ciddi hiperhomosisteinemililerde tromboxan-A2'nin arttığı gözlenmiştir (1,49). Homosistinüri'li hastalarda hiperhomosisteineminin derecesi ile ilgili olarak protein-C düzeyinde önemli derecede azalma saptanmıştır. İnvitro çalışmalarda hiperhomosisteineminin düşük dansiteli lipoproteinlerin oksidasyonunu indüklediği ve serbest radikal oluşumunu artırdığı gösterilmiştir (1,11,14,50). Homosisteinin endotel hücreleri üzerindeki toksik etkisi trombosit adezyonunda artışa, Faktör V'in aktivasyonuna, doku plazminojen aktivatör aktivitesinin modülasyonuna ve heparin sülfat ekspresyonunun supresyonuna yol açabileceği ve bu etkileri ile venöz ve arteriyel oklüsif hastalıklara yol açabileceği bildirilmiştir (1,10,11,50).

2.2.6.2 Prematür Kardiyovasküler Hastalıklar

Homosistein veya metilentetrahidrofolat redüktaz gen mutasyonu ile aterotrombotik vasküler hastalık arasındaki ilişki 1976'dan bu yana 1200'den fazla hasta üzerinde yapılan 100' den fazla vaka-kontrollü, retrospektif veya prospektif kohort çalışmada araştırılmıştır. Bunlar çalışma biçimi, hasta ve kontrol sayısı, ölçüm şekli, takip yöntemleri, hiperhomosisteinemi tarifi, istatistiksel analizleri oldukça farklı olsa bile çoğunda homosistein yüksekliği ile vasküler risk arasında kuvvetli ilişki bulunmuştur (11,45,46).

Hiperhomosisteinemi prematür kardiyovasküler hastalık için hipertansiyon, sigara, diyabet, kolesterol gibi bağımsız ve majör bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (51,52) Homosisteinin aterogenez üzerindeki rolü henüz tam aydınlığa kavuşturulmamıştır. Yapılan çalışmalar homosisteinin özellikle gençlerde miyokard infarktüsü için kuvvetli bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir. Çeşitli çalışmalar, homosistein ile tromboza yol açan endotel hücre fonksiyon değişikliği arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Böylece hiperhomosisteinemi, okluziv vasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak görünmektedir (52,53). Genel populasyonun % 5-10'u ılımlı hiperhomosisteinemiye sahiptir. Koroner kalp hastalığı ile ilişkisi olan plazma homosistein düzeylerinin ılımlı yükselmesinin majör bir sebebi; termolabil MTHFR geni nukleotidinin, 677. pozisyonundaki timin yerine sitozinin gelmesiyle, proteindeki valin aminoasidi yerine alanin geçmesidir. Homosistein aracılı vasküler patolojinin, altta yatan mekanizması anlaşılmamıştır. Homosistein hasarına maruz kalan dokular, bağ doku, endotelial hücreler, düz kas hücreleri, koagülasyon faktörleri, nitrik oksid metabolizması, plazma lipidleri ve onların okside formlarıdır (11,14,45,46) .

2.2.6.3. Hiperhomosisteineminin Kardiyovasküler Hastalıklarla İlişkisi

Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkların ilişkisini araştırmak üzere uzun yıllar çeşitli ülkelerde retrospektif veya prospektif bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda plazma homosistein yüksekliğinin kardiyovasküler hastalıkları artıran olumsuz bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (11,14).

1. Retrospektif çalışmalar: Bu konuda 27 vaka-kontrollü retrospektif çalışmanın 1995 yılında yapılmış meta analizinde yüksek homosisteinin ölümcül yada ölümcül olmayan aterosklerotik vasküler hastalık riskini; koronerlerde 1.7, serebral dolaşımda 2.5 ve periferik dolaşımda ise 6.8 kat artırdığı saptanmıştır (54). Bu analizde homosistein ile vasküler risk arasında doğrusal bir ilişki olduğu ve her 5 µmol/L' lik artışın vasküler riski yaklaşık 1/3 artırdığı bildirilmiştir. Homosisteindeki 5 µmol/L' lik artış plazma kolesteroldeki 19 mg/dl artışa denk gelmektedir. Ayrıca genel popülasyondaki koroner kalp hastalığı riskinin %10' unun homosisteine atfedilebileceği sonucuna varılmıştır. Folat tüketiminin günde yaklaşık 200 mg artırılması ile kardiyovasküler mortalite üzerinde anlamlı bir düşüş sağlayacak

şekilde, total homosistein düzeyinin yaklaşık 4 µmol/L düştüğü de gösterilmiştir. Bu stratejinin klinik kullanımı için daha randomize çalışmalara ihtiyaç vardır (11,53).

Homosistein kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve her 5 µmol/L'lik artışın kardiyovasküler hastalık riskini, erkeklerde 1.35, kadınlarda 1.42 kat artırdığı bildirilmiştir. Ayrıca bu değerler sigara içenlerde ve hipertansif hastalarda daha yüksek bulunduğundan, özellikle bu hastalarda hiperhomosisteineminin kontrol ve tedavisinin gerektiği vurgulanmıştır (11).

2. Prospektif çalışmalar: Sekiz büyük kohort çalışmada kardiyovasküler risk faktörü olarak ciddi ilişki bulunsa bile, genel olarak prospektif çalışma sonuçları hala tam tatmin edici değildir (11,55). Doktorların Sağlık Çalışmasında (Physician Health Study); 14916 erkek doktor, başlangıç homosistein ölçümü kaydedilerek 5 yıl boyunca takip edilmiştir. Öncesinde ateroskleroz olup olmadığı bilinmeyen bu doktorlardan, plazma homosistein konsantrasyonu normalin üst sınırından %12 daha fazla olanlarda miyokard infarktüsü riski 3.4 kat daha fazla bulunmuştur. Çalışmadaki 271 miyokard infarktüslü hastanın %7'sinde nedeninin hiperhomosisteinemiye bağlı olabileceği hesaplanmıştır (56). Fakat bu çalışmanın daha sonraları yayınlanan sonuçlarında homosistein yüksekliği ile miyokard infarktüsü ve inme arasında bir ilişki bulunamamıştır. Diğer büyük bir çalışmada da homosisteinin vasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörü olduğu ve her 4 µmol/L'luk artışın koroner kalp hastalığı riskini 1.4 kat artırdığı bulunmuştur (57).

Nygard ve arkadaşlarında, koroner kalp hastalığı anjiyografik olarak gösterilmiş, 587 hastada (4.6 yıl takiplerinde %10.9'u ölmüş) yüksek homosistein düzeyi ile tüm nedenlere bağlı mortalite, arasında ciddi oranda bir ilişki bulunmuştur. Homosistein konsantrasyonu 15 µmol/L'nin üzerinde olanlarda tahmini mortalite oranı % 24.7, 9µmol/L'nin altında olanlarda %3.8 olarak hesaplanmıştır. Bununla birlikte bu çalışmada koroner kalp hastalığının yaygınlığı ile total homosistein konsantrasyonu yalnızca zayıf bir ilişki göstermiştir (58).

Doktorların Sağlık Çalışmasının son yayınlanan sonuçlarının da, içinde bulunduğu 6 prospektif çalışmada, homosistein düzeyi ile ölümcül olan veya olmayan koroner arter hastalığı ve inme arasında her hangi bir ilişki bulunmamıştır (59). Ayrıca 22 vaka kontrolü ve 11 kohort çalışmanın Kasım 2000'de yayınlanan meta-analizinde de çalışmaların çoğunun heterojen olduğu ve homosisteinin sanıldığı gibi

kalp üzerine zararlı etkisinin olmadığı, fakat sağlıklı yaşantının göstergesi olabileceği vurgulanmıştır (60).

2.2.6.4. Periferik Arter Hastalığı ve Venöz Tromboembolizm:

Boers ve arkadaşları prematür aterosklerotik vasküler hastalığı olan 75 hastayı, metiyonin yükleme testi ile hiperhomosisteinemi yönünden incelemiş, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalığı olanların yaklaşık 1/3'ünde hiperhomosisteinemi saptanmıştır (61). Clarke ve arkadaşları da benzer bir çalışmada serebrovasküler hastalıkların %42'sinde, periferik arter hastalıklarının %28'inde, koroner kalp hastalığı olanların ise %30'unda hiperhomosisteinemi bulmuşlardır (62). Yine aynı çalışmada bunlarda koroner kalp hastalığı riski normallere göre 2,4 kat daha fazla çıkmıştır. Yakın zamanda Selhup ve arkadaşları tarafından, plazma homosistein konsantrasyonun yükselişiyile, karotis arter darlığı sıklığının arttığı saptanmıştır (63). Framingham Kalp Çalışmasında da yüksek homosistein ile tıkaçıcı vasküler hastalık arasında geleneksel risk faktörlerinden bağımsız bir ilişki görülmüş ve plazma homosistein seviyesi ile karotid arter stenozu arasında doğrusal bir ilişki bulunmuştur. Karotis arter darlığı riski daha önceden normal olduğu düşünülen, düşük homosistein seviyelerinde bile (11.4-14.3 $\mu\text{mol/L}$) artmıştır (64). Ayrıca pek çok çalışmada karotis, koroner arter, aort ve periferik arter hastalığının anatomik yaygınlığı ile de homosistein arasında belirgin bir ilişki olduğu bulunmuştur (11,65).

Bir çalışmada hafif hiperhomosisteineminin venöz tromboembolizm için de bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada plazma homosistein düzeyi 22 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üstüne çıktığında derin ven trombozu için risk 4.0 kat artmıştır (66). Ayrıca bu risk artışı yeni yapılan bir meta analizde de doğrulanmıştır (67).

Yakın zamanda Ritdker ve arkadaşları da hiperhomosistein ve Faktör V Leiden kombinasyonunun venöz tromboembolizm riskini 3.6 kat artırdığını saptamıştır (68). Yüksek plazma homosistein düzeyi, yaşlı hastalarda da koroner olaylardaki artışın bağımsız bir belirleyicisidir. Yaşlılarda inme ve miyokard infarktüsü riski total homosisteinle direkt olarak artar. Total homosisteindeki her 1 $\mu\text{mol/L}$ 'lik artış % 6-7'lik doğrusal risk artışıyla birliktedir. Bu düzey 18.6 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üstünde olduğunda inme ve Mİ riskinde çok ciddi artış olur (11). Prospektif çalışmalarda, kadınlarla ilgili sonuçlar, hem net değildir hem de sınırlıdır. Menapozda olan 28263 sağlıklı kadında yapılan yeni geniş bir çalışmada, homosisteindeki yükselme ile

gelecekte kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin orta derecede arttığı gösterilmiştir (69). Başka bir çalışmada da, tek başına homosistein ($>17 \mu\text{mg/dl}$) ya da Lipoprotein-a'nın (Lpa)($>30 \text{ mg/dl}$) yüksekliği kadınlarda koroner kalp hastalığı riski ile ilişkili bulunmamıştır (70). Fakat her ikisinin birlikteliğinde ise kadınlarda koroner kalp hastalığı riski açısından anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0.003$). Bu risk artışı kadınlarda homosistein ve Lpa'nın birlikte ortaya çıkan aditif etkilerini gösterir. Homosistein, Lpa'nın fibrine bağlanmasında artışa yol açarak bu etkiyi gösteriyor olabilir. Buna karşın erkeklerde hem homosistein hem de Lpa tek başlarına birer bağımsız risk faktörü olmasına rağmen, birlikte olmaları ek bir risk getirmemiştir (11,70). Harpel ve arkadaşları, başlangıçta homosisteinin, Lpa'nın plazmin modifiye fibrine bağlanmasını aktive ettiği öne sürmüşlerdir (71).

2.2.6.5. Diğer Nedenler:

Bazı hastalıklar homosistein metabolizmasını etkilemektedir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, kreatinin yükselmesi ile plazma homosistein konsantrasyonunun, normal düzeyinin 4 kat üstüne çıktığı saptanmıştır. Plazma homosistein seviyeleri sıklıkla diyalizden sonra azalmakla beraber bu hastalardaki yükselmenin bozulmuş metabolizmadan mı, yoksa azalmış atılımdan mı kaynaklandığını göstermek zordur (11,14).

Terminal dönemdeki renal yetmezlikte aterosklerozun hızlanması kısmen yükselmiş plazma homosistein konsantrasyonu ile açıklanabilir. Birkaç yayında hiperhomosisteinemi ile hipotiroidi arasında ilişki gösterilmiş ve hastalarda vasküler hastalık sıklığını artırıcı bir rolü olduğu savunulmuştur (11,14).

Helicobakter pylori enfeksiyonlarında da hiperhomosisteinemiye rastlanmaktadır. Kronik gastritli hastalarda Helicobakter infeksiyonu da folat eksikliğine neden olur (53). Bu nutrisyonel defekt, metilasyon defektine, 5-metilen tetrahidrofolat yetersizliğine ve sonuçta serum plazma homosistein artışına neden olur. Pernisiyöz anemili hastalarda da homosistein konsantrasyonları yüksek bulunmuş ve tanıya yardımcı olarak önerilmiştir (72). 404 hastanın katıldığı bir kobalamin (Vitamin B12) eksikliği çalışmasında yaklaşık %96'sının serum homosistein konsantrasyonları ortalamanın 3 standart sapma üstünde bulunmuştur. Fakat bu hastaların vasküler olaylar için artmış bir riske sahip olup olmadıkları açık değildir.

Meme, over ve pankreas kanseri gibi çeşitli kanser tiplerinde de yükselmiş homosistein konsantrasyonları bildirilmiştir (11). Kültürdeki transforme hücrelerin homosisteini kullanamadıkları gösterilmiş ve bundan yola çıkılarak proliferen tümör hücrelerinin endojen homosistein metabolizmasını işletemedikleri ileri sürülmüştür. Bununla birlikte psöriyazis, lösemi ve solid tümörü olan hastalarda da orta derecede homosistein artışı tespit edilmiştir (72,73). Ayrıca akut lenfoblastik lösemide de tedaviye cevap veren yüksek homosistein düzeyleri bildirilmiştir (72). Down sendromu ve hipertiroidli hastalarda plazma homosistein konsantrasyonlarının düşük olabileceği belirtilmiştir. Bazı ilaçlarda homosistein konsantrasyonlarını etkilemektedir (**Tablo 8**) (11).

Metotreksat, folat depolarını azaltarak geçici bir homosistein artışına neden olur. Fenitoin, folat metabolizmasını sekteye uğratarak, fosfodiesteraz inhibitörü olan teofilin ve sigara kullanımı ise piridoksal fosfat (vitamin B6) kullanımını antogonize ederek hiperhomosisteinemiye yol açarlar (11,14). Yakın tarihli bir çalışmada da, miyokard infarktüsü geçirmiş olanlar arasında sigara kullananların, kullanmayanlara göre folat düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur (**Tablo 8**) (74).

2.2.7. Hiperhomosisteineminin Aterosklerozdaki Patofizyolojik Mekanizmaları:

Klinik ve deneysel çalışmalar, homosistinürik ve hiperhomosistinemik hastalarda yüksek homosistein konsantrasyonlarının aterojenik ve trombotik hasara neden olduğunu göstermektedir. Hiperhomosisteineminin aterojenik özelliğinin, endotel fonksiyon bozukluğu ve hasarından kaynaklandığı düşünülmektedir. İnsan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda homosisteine bağlı ateroskleroz sonucu oluşan endotel hasar alanının, trombosit birikimi ve trombositten zengin trombüs oluşumu ile karakterize olduğu gösterilmiştir. Endotel fonksiyon bozukluğunun tam mekanizması bilinmemekle birlikte, homosisteinin etkilerini oksidatif hasar yaratarak gösterdiğini ortaya koyan kanıtlar giderek artmaktadır (11,75,76).

Diyet, genetik, toksik ve hormonal faktörlerle; homosistein metabolizmasının, remetilasyon ve transsülfürasyonu azalmakta, metiyoninden homosistein thiolakton oluşumu artmaktadır. Aşırı oluşan homosistein thiolakton kanda dolaşan LDL'lerle LDL - Homosistein agregatlarını oluşturup arteriyel intimadaki damar makrofajları

tarafından alınmasına neden olurlar. Homosistein tiolaktan aynı zamanda köpük hücrelerinden salınmakta ve mitokondrial tioretinaco ozonidlerin, thioco'ya dönüşümünü hızlandırmaktadır. Bu olayda, growht faktörler yardımıyla, düz kas hücrelerinin hiperplazisine, kollajen sentezinin artmasına bağlı olarak, fibröz plak oluşumuna neden olur (11).

Sonuçta oksijen radikallerinin aşırı oluşumu, başlangıç hasarı oluşturmakta ve tioretinamidi okside ederek, sülfatlı glikozaminoglikanları meydana getirerek birikimlerine neden olmaktadır (11,76). Süperoksit ve hidrojen peroksidin içinde yer aldığı güçlü reaktif oksijen ürünleri bu oksidasyon sırasında üretilir ve bilhassa hidrojen peroksit (hidroksil radikali ile) hiperhomosisteineminin damar toksitesinde rol oynar. Homosistein oksidasyonu, süperoksit anyon radikali ve hidroksil radikalini içeren diğer sitotoksik reaktif oksijen ürünlerini de ortaya çıkarır (76,77). Süperoksid radikallerin, hem endotelial bazal membran seviyesinde hem de lipoprotein partiküllerine içine etki ederek lipid peroksidasyonunu başlattığı gösterilmiştir (77). Oksijen radikalleri, elastazı da aktive ederek elastik fiberleri dejenere etmekte ve trombogenezisi başlatmaktadır. Ayrıca kalsiyum depolanmasına neden olarak hasarın artışına neden olur (11).

Endotel kökenli nitrit oksit (NO) üretimi de homosisteinden ters yönde etkilenir. Bir çalışmada, normal endotel hücrelerinin homosisteinin toksik etkilerini ortadan kaldırmak için homosisteini bağlayan NO saldıgını göstermiştir (77). Nitrit oksidin bu koruyucu etkisi, endotelin uzun dönemli hiperhomosisteinemiye maruz kalması sonucunda yeterli NO üretiminin sınırlanmasına kadar sürer. Çünkü homosistein, endotelial NO sentaz salınımını azaltan lipid peroksidasyonunu artırarak ve doğrudan NO'ı parçalayarak, NO düzeyini azaltır. Sonuçta NO'in endotelial üretimindeki bozulma, endoteli, homosistein kökenli oksidatif hasara maruz bırakır (11,77).

Tam mekanizması bilinmemekle beraber, homosisteinin çeşitli düzeylerde endotel fonksiyon bozukluğuna neden olduğu kabul edilmektedir. Homosistein Faktör XII ve Faktör V'in aktivitelerini hızlandırıp Protein C'nin aktivasyonunu baskılayarak endotelin normal antitrombotik özelliğini değiştirir (78). Homosistein aynı zamanda endotelde trombomodulin ve heparin sülfat salınımını baskılayarak, doku

faktörünün salınımını uyarır. Tüm bu etkiler trombin oluşumunu hızlandıran protrombotik bir ortam yaratır (11).

Homosistein, endotel hasar veya disfonksiyonu yolu ile ateroskleroza hızlandırmasına ek olarak, damar düz kas hücreleri için güçlü bir mitojen rolü de görür (79). Homosisteine maruz kalma, vasküler düz kas proliferasyonunda belirgin artışa neden olur. Bazı yayınlarda homosisteinin özellikle damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu başlatarak aterogenezi hızlandığı ileri sürülmüştür. Düz kas hücrelerinin proliferasyonunda temel rol oynayan NF-kB transkripsiyon faktörünün aktivitesinin homosisteine bağlı oluşan reaktif oksijen türleri tarafından uyarıldığı düşünülmektedir (11,80). Homosistein bütün bunlara ek olarak damar hücrelerinin biyokimyasal ve biyosentetik fonksiyonlarını etkileyerek doğrudan vasküler matriks hasarına da yol açar. Homosistein tiolaktin, düşük dansiteli lipoproteine (LDL-C) bağlanarak, intimal makrofajlar tarafından alınıp, aterosklerotik plaktaki köpük hücrelerinin yapısına katılacak agregatları oluşturur (11).

Hiperhomosisteineminin geleneksel risk faktörlerine eklenmesi ile vasküler hastalık riskinde ortaya çıkan daha fazla artış, kısmen homosisteinin lipid peroksidasyonu üzerindeki etkilerinden kaynaklanır. Okside LDL-C'nin vasküler toksik etkisi, içeriğindeki lipid peroksidasyon ürünlerine bağlıdır. Homosistein yüksek oranda aterojenik olan okside kolesterolün oluşumunu, lipid peroksidasyonunu ve invitro LDL-C oksidasyonunu artırır. Bu gözlemler homosisteine bağımlı oksidatif damar hasarını iyileştirmede antioksidan tedavinin potansiyel rolü olabileceğini düşündürmekteyse de, bu tedavi yaklaşımının prospektif klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekir (11).

2.2.8. Hiperhomosisteineminin Tedavisi

Hiperhomosisteineminin tedavisi altta yatan nedene göre değişmektedir. Bununla birlikte tedavisinde tek ve en etkili madde folik asittir. Bunun diyetteki ana kaynağı ise taze sebze ve meyvedir. Folik asidin minimal efektif dozları halen belirlenememiştir. Folik asidin tek başına veya vitamin B6 ve vitamin B12 ile kombine edilmesi plazma homosistein seviyesini düşürülebilir. Bununla plazma homosistein konsantrasyonunun normalleşmesi genellikle tedaviye başlandıktan 4 ile 6 hafta sonra olsa da, bu süre 2 haftaya kadar da inebilir. Folik asit tek başına plazma homosistein

seviyesini %25, B12 ile kombine edilirse %32 oranında düşürür. Fakat B6'nın ek bir katkısı görülememiştir (1,11,14).

Homosistein düzeyini düşürme açısından yüksek folik asit dozları (1-5 mg/gün) ile 400 µgr'lık doz arasında fark yoktur (81). Bu nedenle günlük olarak alınan ve 400 µgr folat içeren multivitamin preparatları (içinde B6 ve B12 vitamini olan) tedavi için yeterli olmaktadır. Folik asitin, ender de olsa subklinik B12 vitamin eksikliği olanlarda spinal kord dejenerasyonu yapıcı etkisi olması nedeniyle, B12 vitamini ile kombine edilmesi, tavsiye edilir (400-1000 µg/gün). Bu tedavinin ciddi hiperhomosisteinemili hastalarda kardiyovasküler hastalık iskinini düşürdüğü gösterilmiş olsa bile, hafif ve orta homosistein yüksekliğinde bu etki hala gösterilememiştir (82,83,84).

Klasik homosistinürili olgularda görülen ciddi hiperhomosistinemi sıklıkla tedaviye cevap verir. Sistatyonin β-sentetaz eksikliği olan homosistinüriklerin yaklaşık %50'si piridoksine cevap verir. Doğuştan transkobalamin eksikliği olan hastalarda (ki bu protein tüm vücuda vitamin B12'yi taşır) haftalık olarak vitamin B12 enjeksiyonları hiperhomosistinemiye normale getirir ve bu olgular normal yaşamlarını sürdürürler. Metilen tetra hidro folat redüktaz eksikliği ve multipl skleroz (MS) olguları tedaviye daha zor cevap verirler (11). Bununla beraber 1988 Brattström ve arkadaşları sağlıklı olgularda günde 5 mg folik asit alımının, total plazma homosisteinini düşürmede çok etkili olduğunu gösterdi (30). Halbuki 40 mg pridoksin HCl veya 1mg siyanokobalaminin hiç etkisi bulunmamıştır. Aynı araştırmacılar daha sonra serebral ve periferik damar tıkanıklığı olan 20 hastanın %53'ünde total plazma homosisteinini, 10 mg folik asit ve 240 mg pridoksin HCl kombine tedavisinin 4 hafta süreyle yapılması halinde düştüğünü ispatladılar. Aynı grup miyokardial infarktüsli hastalarda da benzer fayda sağlanmıştır (29,85). Aşırı meyve ve sebze ile beslenme, B6 (10 mg/gün), B12 (0,1 mg/gün), ve folat (1,0 mg/gün) gibi üçlü vitamin alımları homosistein seviyelerini düşürmektedir. Amerika'da 1960'dan beri kardiyovasküler hastalıklardan ölümün azalması, vitamin B6 desteği ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Retrospektif çalışmalar angina pectoris ve miyokardial infarktüs risklerindeki %73'lük azalma ile yaşam ömründeki 7-17 yıllık artışın günde 100-200 mg vitamin B6 alımından kaynaklandığı bildirilmiştir. Damar hastalığı riski,

normal değerler olsa bile homosistein seviyesi ile direkt koreledir, hatta 14 $\mu\text{mol/L}$ üzerindeki değerler tüm çalışmalarda artmış olarak kabul edilmektedir (11).

Sonuç olarak, klasik homosistinüri üzerindeki araştırmalar homosisteinin orta derecedeki artışlarında bile vasküler endotelyumun fonksiyonunu bozduğunu ve folik asidin homosistein konsantrasyonunu etkili olarak düşürdüğünü artık saptanmıştır, ilerideki araştırmalarda, homosistein konsantrasyonunu etkili olarak düşürmenin; serebrovasküler hastalıkların, morbidite ve mortalitesi üzerine etkileri tam olarak aydınlığa kavuşabilecektir (1,11,14).

2.2.9. Homosistein Ölçümünde Kullanılan Yöntemler ve Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar:

İnsan kanında, homosistein hem indirgenmiş (redükte) hem de oksidize formda serbest veya proteine bağılı formda bulunur. Homosisteinin oksidize formları insan plazmasındaki total homosisteinin genellikle %98-99'unu oluşturur (14).

Homosistein normalde plazmada birikmez. Sıvı fazda çok dayanıksız olup miktarı artınca oksidasyonla homosistine döner. Normal kişilerin idrarındaki homosistein tespit edilemeyecek kadar az olmasına rağmen sistatyonin β -sentetaz eksikliğinde homosisteinin sistatiyona dönüşümü azaldığı için artmaktadır. Metil tetrahidro folat transferaz eksikliğinde de metiyonine geri dönüşümü azalır ve homosistinüri meydana gelir (14).

Plazma total homosistein tayinleri karmaşık olup demografik, genetik ve kazanılmış faktörlere bağımlıdır. Kazanılmış faktörler içinde hem sağlık durumu hem de hayat tarzı sayılabilir. Pek çok araştırmada, sağlıklı yetişkinlerde total homosistein konsantrasyonu plazmada 5-12 $\mu\text{mol/L}$, serumda ise 13-18 $\mu\text{mol/L}$ olarak tespit edilmiştir. Pediatrik hastalardaki normal değeri 3.7-10.3 $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Ancak homosistein için 'normal sınırların' bildiriminde dikkatli olunmalıdır. Bazı çalışmalarda, total homosistein konsantrasyonunun 10-15 $\mu\text{mol/L}$ arasında seyrederken koroner arter hastalık riskinin devam ettiği gösterilmiştir (11,14). Bu nedenle, bazı yazarlar normalin üst sınırını 10 $\mu\text{mol/L}$ ya da daha düşük olarak bildirmektedir. Çünkü folik asid, B12 ve B6 vitaminleri ile optimal beslenmeye rağmen bu 'istenilen seviyeye' ulaşmak mümkün olmayabilir (11,14). Nadir görülen "doğuştan homosistein metabolizması bozukluğu" olan homosisteinüri bireylerde,

total homosistein konsantrasyonu 500 $\mu\text{mol/L}$ ' ye ulaşmakta ve bu bireylerdeki total homosisteinin %20'den fazlası (yaklaşık 100 $\mu\text{mol/L}$) redükte homosisteinden oluşmaktadır. Koroner, serebrovasküler ve periferal vasküler hastalıklı bireylerde genellikle hafif bir homosisteinemi gözlenmektedir (15-30 $\mu\text{mol/L}$). Buna karşılık eğer renal fonksiyon bozulursa ya da birey renal hastalığın son safhasındaysa, total homosistein orta seviyedeki konsantrasyonlara erişebilir (31-100 $\mu\text{mol/L}$) (**Tablo 6**) (9-14).

Ölçüm yöntemlerinde küçük farklılıklarla beraber benzer olan ve ölçümde çok önemli olan deteksiyon öncesi basamakları; örneklerin hazırlanması, redüksiyon, reoksidasyon, derivatizasyon ve deteksiyon basamaklarından oluşmaktadır. Ayrıca plazmadaki, serbest ve proteine bağlı homosistein seviyeleri üzerindeki birbirinden farklı bilgiler, homosisteinin yaş ve cinsiyete bağlı değişiklikler homosistein analizi için örnek toplama, depolama, serbest ve bağlı fraksiyonları ve derivatizasyon tekniklerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır (11,86,87).

Homosistein ölçümünde: Kapiller Gaz Kromatografisi-Mass Spectrometri (GC-MS), Liquid Chromatography Electrospray Tandem Mass Spectrometry (LC-MS-MS), High Pressor Liquid Chromatography (HPLC), ELISA, Floresans Polarizasyon İmmunoassay (FPIA) ve tam otomatik Chemiluminescent Enzyme İmmunoassay (CEİ) yöntemleri kullanılmaktadır (11,85,86). Bu çalışma da da plazma homosistein düzeyi ölçümünde güvenilir, otomatik olması ve kısa sürede baskılabilmesi nedeniyle, Chemiluminescent Enzyme Immunoassay (CEİ) yöntemi tercih edilmiştir (86-91).

Plazma (ya da serum) total homosisteinini tayin eden metodlar ilk kez 1980'lerin ortalarında geliştirilmiştir. İlk önce disülfid bağlarının kimyasal redüksiyonu ile plazma numunelerinde serbest homosistein oluşturulur. Yaygın olarak kullanılan redükthanlar 2-merkaptoetanol, dithioerythritol, dithiothreitol, sodyum borohydride, n-tributylphosphine ve phosphine tris (2-carboxyethyl) phosphine'dir. Homosistein daha sonra diğer düşük moleküler ağırlıklı tiollerden (sistein, sisteinglisin ve glutatyon) reverz faz HPLC ile ayrılır ve elektrokimyasal metodlarla direkt ya da bir florokromofor ile elde edildikten sonra HPLC ile ayrılarak fluorometrik olarak tayin edilir. Alternatif olarak, homosisteinin redükte formları oluşturulduktan sonra kapiller gaz kromatografisi ile ve kide (mass)

spektrometresi ile tayin edilir. Farklı laboratuvarlar arasında nispeten iyi uyum olmasına rağmen, standart referans değerleri belirlenmemiş ve standart bir kalibratör konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Laboratuvarlar arasında görülen farklılıkların nedeni, disülfid bağ redüksiyonu ile farklı internal standart ve kalibratörlerin kullanılmasıdır. Total homosistein için immün deneyler ilk olarak Shipchandler, Moore ve Frantzen tarafından bildirilmiştir. Bu deneylerin her ikisi de S-adenozil-homosisteine karşı direkt olarak oluşturulan bir fare monoklonal antikoru kullanır ve homosistein plazma disülfidlerinin indirgenmiş parçalarıyla tekrar oluşur, S-adenozil-homosistein hidrolaz enziminin varlığında adenozinle reaksiyona girmesine izin verilir. Standart immunassay cihazları ile aynı temel prensip birkaç otomatik metoda adapte edildi. Bunlardan ilk yöntem Florasanla konjuge S-adenozil-homosistein içeren; Florosan polarize immunassay kullanılarak üretilen Abbott-İMx'e idi. Bu metod geniş bir şekilde kullanıldı ve bazı karşılaştırmalı çalışma yöntemlerinin bir parçası oldu (87). Tüm bu çalışmalardan elde edilen sonuçla Abbott-AxSym platformu için bir versiyen üretildi. İkinci yöntem ise alkalin fosfotaz ile konjuge S-adenozil-homosistein kullanan immunoluminescence sistemidir. Bu yöntemi DPC firması İMMULİTE sistemlerde 2001'den beri kullanmaya başlamıştır (86-91).

Son yıllarda serum veya plazmada homosistein seviyesi ölçümü için hassas, otomatik güvenilir otomatik analizörlerinde kimyasal aydınlatmalı enzim bağışıklık ölçüm teknikleri CEİ (İMMULİTE® ve İMMULİTE® 2000 gibi) geliştirilmiştir. 60 dakikalık İMMULİTE 2000 ölçümü, hasta numunesinin S-adenozil-homosistein (SAH) hidrolaz enzimi, dithiothreitol (DTT) ve fazla miktarda adenozin ile enkübasyona bırakıldığı bir 30 dakikalık ön işleme adımı içermektedir. Bu işleme vasıtasıyla hasta numunesindeki tHcy serbest forma geçer ve bunun ardından SAH'a çevrilir. Dönüştürülen numune daha sonra immobilize SAH ve enzim etiketli bir monoklonal antikora birlikte 30 dakikalık ikinci bir on-board etap boyunca enkübasyona bırakılır (89).

Seyreltim paralelliği deneyleri, çalışma aralığının tümünde % 87 ile % 101 düzeyinde mükemmel geri kazanım sonuçları vermiştir. 4.0, 9.7, 11, 26 ve 61 µmol'lük numuneler için total ölçüm yüzdeleri sırasıyla % 8.3, % 6.0, % 8.5, % 3.7 ve % 5.5 olarak kaydedilmiştir (89).

Pfeiffer ve arkadaşlarının 149 hastadan aldıkları HPLC metodu sonuçlarıyla yapılan karşılaştırma 0.96'lık bir korelasyon katsayısı, 0.97'lik bir eğim ve 0.62'lik bir kesme vermiştir. IMMULITE 2000 ve HPLC için hasta ortalamaları sırasıyla 11.4 ve 11.2 μmol olmuştur (90). Başka bir çalışmada, 168 numune üzerindeki Bio-Rad tHcy EIA ile yapılan karşılaştırma 0.97'lik bir korelasyon katsayısı, 0.99'luk bir eğim ve 0.24'lük bir kesme sonucu vermiştir. IMMULITE 2000 ve Bio-Rad için hasta ortalamaları sırasıyla 12.9 ve 12.7 μmol şeklinde olmuştur. IMMULITE üzerindeki dönüşüm ve tespit IMMULITE 2000 sistemi üzerindekiyle yakın olmakla birlikte, IMMULITE sistemi üzerindeki ilk ön işleme adımı elle gerçekleştirilmektedir. Daha sonraki tespit adımı ise araç üzerinde on-board gerçekleştirilir. Seyreltim paralelliği deneyleri, IMMULITE ölçümünün çalışma aralığının tümünde % 89 ila % 101'lik geri kazanımların gerçekleştiğini göstermiştir. 11, 19, 25, 28 ve 36 μmol .lik numuneler için total ölçüm yüzdeleri sırasıyla % 9.8, % 9.5, % 7.6, % 10.8 ve % 9.5'tir (89).

IMMULITE 2000 ölçümleriyle 110 numune üzerinde yapılan karşılaştırma 0.98'lik bir korelasyon katsayısı, 1.05'lik bir eğim ve 0.25'lik bir kesme sonucu vermiştir. Bu analizler için hasta ortalamaları IMMULITE için 11.71 μmol , IMMULITE 2000 için ise 12.55 μmol 'dür (89).

Son olarak, sağlıklı görünen 61 gönüllü üzerinde IMMULITE sistemi kullanılarak yapılan bir çalışma 7.74 μmol 'lük bir konsantrasyon medyanı ve 4.2 ila 10.7 μmol de % 95'lik bir referans aralığı vermiştir. Bu çalışma, bu numuneler üzerinde Bio-Rad EIA kullanılarak yapılan ve 8.85 μmol 'lük bir konsantrasyon medyanı ile 5.6 ila 12.8 μmol 'de % 95'lik bir referans aralığı veren aynı tarihli bir çalışma ile genel olarak yüksek tutarlılık göstermiştir. Bu veriler IMMULITE ve IMMULITE 2000 ölçümlerinin güvenilirliğini, serebrovasküler ve koroner arter hastalığı olan kişilerin takibi için plazma total homosisteinin belirlenmesinde faydalı olabileceklerini açıkça ortaya koymaktadır (89-91). Bizde bu çalışmada otomatik, hassas, güvenilir ve hızlı sonuç vermesi nedeniyle kimyasal aydınlatmalı enzim bağışıklık ölçüm tekniği olan IMMULITE® 2000'i tercih ettik.

Total homosistein deneylerinin gelişimindeki ilerlemeler muhtemelen gelecek yıllarda da devam edecektir. Şu anda, fotometrik tespit veya immuno-turbidimetric metodların kullanıldığı direkt enzimatik yöntem gibi ana yöntemlere otomatik klinik

kimya analizörlerine adapte edilebilen analitik metodların geliştirilmesi için çalışılmaktadır. Gelecekte nonspesifik rutin klinik kimya laboratuvarlarının büyük bir kısmında homosistein mevcudiyetiyle alakalı yeni uygulamalar olacaktır (86,87).

Sağlıklı kişiler arasında, açlık homosisteini günler içerisinde çok az değişiklik gösterdiği için tek bir ölçüm yeterlidir. Ölçümün efektif yapılabilmesi için hastanın örneklerinin iyi hazırlanması önemlidir. Aşırı fiziki aktivite homosistein seviyesini düşürdüğü için kan alınacak kişiler belli bir süre dinlendirilmelidir. Ölçümlerde açlık toklukta önemlidir. Yemeklerden sonra homosistein düzeylerinde kısmi yükselmeler olabileceği için, kişi açken bakılması tavsiye edilmektedir (11,93,94).

Zamana ve ısıya bağlı olarak, kan hücrelerinden homosistein salınacağı için alınan kan örneklerinin hemen santrifüj edilmesi en idealidir. Serumdaki total homosistein konsantrasyonu, oda sıcaklığında 4 saat içerisinde %35 kadar artmaktadır. Dolayısıyla plazma hızla ayrılmalı ve kan (EDTA'lı tüplerde) santrifüjlenene kadar buz içinde tutulmalıdır. Bu şartlarda serbest veya proteine bağlı homosistein en azından 12 saat stabil kalabilir. Eğer bu yapılamıyorsa plazma ayrılana kadar dondurulmalıdır (11,34). İdeal olarak kan alımından sonra plazma örneği derhal buz üzerine alınmalı ve sonra asit ile deproteinize edilmelidir. Deproteinize örnek -20 °C de aylarca saklanabilir (11,86-91).

3. MATERYAL VE METOD

Süleyman Demirel Üniversitesi (SDÜ) Tıp Fakültesi Acil Servisine Temmuz 2004-Mart 2005 tarihleri arasında ani bilinç kaybı, ekstremitte güçsüzlüğü, ani konuşma bozukluğu ve ani inme (felç) ile başvurup, akut serebral infarkt (iskemik serebrovasküler olay (SVO)) ön tanısı konulan, daha sonra klinik ve radyolojik olarak bu tanısı nörologlarca kesinleştirilen 32 hasta ve kontrol grubu olarak SDÜ Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesine başka şikayetlerle başvuran, iskemik vasküler hastalık öyküsü, belirlenmiş serebrovasküler risk faktörü ve klinik nörolojik defisitleri olmayan, homosistein düzeyini etkileyecek bir ilaç kullanmayan yaş ve cins olarak hasta grubuyla eşdeğer olan 30 kişi alındı.

Bu çalışma için bütün hastaların anamnez, fizik muayene ve tam bir nörolojik muayeneleri yapıldı. Hastaların öz geçmişlerinde diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), sigara içimi, hiperlipidemi, geçirilmiş SVO öyküsü ve kalp hastalığı (atriyal fibrilasyon, infektif endokardit, mitral stenoz, yakın tarihli geniş miyokard infarktüsü) gibi risk faktörleri sorgulandı. Hastaların acil servise başvuru anındaki genel durumları Glasgow Koma Skalası (GKS) ile değerlendirilir. Bu skalayla hastalar “göz açıklığı, motor ve sözel yanıt” göre değerlendirilir. GKS=3 en kötü prognoz, 15 ise iyi prognozdur (96,97). Modified Rankin Skalasına (MRS) göre ise 0 ile 6 arası değerlendirilir. Bu değerlendirmede; 0-Sağlıklı (hiç bir sakatlık yok), 1-Belirgin bir sakatlık yok (günlük yaşamın tüm olağan işlerini yapabilir), 2-İlımlı sakatlık (bazı aktivitelerini yapamamak fakat yardımsız kendi işlerini yürütebilmek), 3-Orta derecede sakatlık (bazen yardıma gerek duymak, yardımsız yürüyebilmek), 4-Orta derecede ağır sakatlık (yardımsız yürüyememek, vücut gereksinimlerini becerememek), 5-Ağır sakatlık (yatağa bağımlı), 6-Ölüm şeklindedir (5,98-100).

Tüm hastaların plazma total homosistein seviyeleri, hematolojik ve biyokimyasal rutin tetkikleri için kanları alındı. EKG, PA akciğer grafisi, bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve/veya kranial magnetik rezonans görüntüleme (MRI) tetkikleri yapıldı. Hastaneye yatırılan hastaların servislerdeki durumları takip edildi.

18 yaşın altında SVO geçiren hastalar, BBT’inde subaraknoid kanama, hematoma, serebral hemoraji, intrakranial kitle, tümör tesbit edilenler, tiroid ve

böbrek disfonksiyonu, kanser, karaciğer yetmezliği olanlar, akut serebral infarkt öncesi homosistein düzeyini etkileyecek son 7 (yedi) gün içinde ilaç alanlar (multivitaminler, niasin, metotreksat, tamoksifen, antikonvulsan, safra asidi sekestraları, nitrizoksit anestezisi alanlar çalışma dışı bırakıldı.

Önceden saptanmış hipertansiyonu olan hastalar ve antihipertansif ilaç kullanan hastalar ya da klinikte yattığı süre içinde arter kan basıncı 140/90 mmHg üzerinde olan hastalar hipertansif olarak kabul edilmiştir.

Önceden DM tanısı almış, antidiabetik ilaç kullanan hastalar yada klinikte yattığı süre içinde açlık kan şekeri 140mg/dl üzerinde seyreden hastalar diabetik olarak kabul edilmiştir.

Her hasta için total kolesterol ve trigliserid değerleri ölçülmüştür, >200 mg/dl olan hastalar hiperlipidemisi var olarak gruplandırılmıştır.

Serebral infarktların klinik belirtilerinin subgruplaması nöroradyolojik olarak tespit edilen tutulum yerlerine göre oluşan Oxford Community Stroke Project Sınıflamasına (OSPC) göre yapıldı. Subgruplar : 1-Total anterior dolaşım infarktları (anterior ve orta serebral arter besleme alanına ait hem kortikal hem de subkortikal semptomlar), 2-Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (aynı arter besleme alanlarına ait daha sınırlı ve ağırlıklı olarak kortikal semptomlar), 3-Laküner infarktlar (anterior, orta ve posterior serebral veya vertebrobaziler arter besleme alanındaki sensoriyomotor laküner infarktları da içeren laküner sendromlar), 4-Posterior dolaşım infarktları (vertebrobaziler veya posterior serebral arter semptomları) olarak gruplandırıldılar (7,34,101,102). Bu subgruplar ile plazma Hcy düzeyleri arasındaki olası bağlantılar araştırıldı.

Hastalardan, serum homosistein ölçümü için hastalığın oluşu veya şikayetlerin başladığı andan acil servisimize başvurma anına kadar ki süreyi akut dönem kabul ettik ve ilk 24 saat içinde başvuranlardan, 4.5 ml'lik EDTA'lı tüplere 3-4 ml kan aldık. Kontrol grubunun kanlarını ise 15 dakika dinlendirilip yatar pozisyonda EDTA'lı tüplere aldık. Alınan kanlar 2-8 ° C ısı şartları sağlanarak HERAUS Instrument Mega 1.0 aleti ile en geç bir saat içerisinde 4000 devirde 4 dakika santrifüj edilmek şartıyla plazmalarından ayrıldı. Bu plazmalar çalışma bitiminde toplu olarak ölçülmek üzere -20 ° C'de Uğur UFR 370 SD Marka derin dondurucuda saklandı. Ölçümler için "Chemiluminescent Enzyme Immunoassay" metoduyla

çalışan IMMULITE 2000 AUTOMATED ANALYZERS CİHAZI ve homosistein kiti (200 testlik İmmulite 2000 uyumlu) kullanıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde parametrik olanlarda İndependet T testi, Pearson Korelasyon Testi, Ki-kare testi kullanıldı. Veriler parametrik koşulları taşımadığında ($n < 30$) ise Mann Withney-U testi, Spearman Korelasyon analizi, Kruskal Wallis testi kullanıldı. Parametrelerin istatistiksel analizleri SPSS 7.0 paket bilgisayar programında yapıldı.

Bu çalışma 09.02.2005 tarih ve 5 sayılı SDÜ Tıp Fakóltesi Dekanlığı Etik Kurul kararınca etik kurallara uygun bulunmuştur.

4. BULGULAR:

Çalışma süresince kriterlerimize uygun 32 hasta ve 30 kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Hastaların 29'u (%90,6) nöroloji servisine yatırıldı, 1'i (%3,1) taburcu edildi, 2'si (%6,3) yoğun bakımda takip gerektirdiğinden ve yoğun bakımlarımızda yer olmadığı için yoğun bakımı olan bir merkeze sevk edildi. Hastaların 21'i kadın (%65,6), 11'i (%34,4) erkek olup, yaş ortalamaları $66,68 \pm 14,33$ (36-91) yıl idi. Kontrol grubunun ise 20'si kadın (%66,7), 10'u erkek (%33,3) yaş ortalamaları $61,46 \pm 12,87$ (34-85) yıl idi. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet ve yaş açısından bir fark yoktu ($p > 0,05$, independent sample T testi) (**Tablo 9**).

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri, homosistein seviyeleri:

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
Denek Sayısı	32	30	
Yaş ortalaması (yıl) (Min-maks)	$66,68 \pm 14,33$ (36-91)	$61,46 \pm 12,87$ (34-85)	$p=0,188^1$
Kadın yaşı (yıl) Vaka sayısı (n)	$66,95 \pm 16,10$ (n=21)	$58,20 \pm 13,53$ (n=20)	
Erkek yaşı (yıl) Vaka sayısı (n)	$66,18 \pm 10,83$ (n=11)	$68,00 \pm 8,75$ (n=10)	
Homosistein ($\mu\text{mol/L}$) (min-mak)	$15,00 \pm 9,83$ (7,03-51)	$11,11 \pm 5,19$ (3,59-25,90)	$p=0,253^2$
Kadın homosistein	$15,32 \pm 11,55$ (n=21)	$9,98 \pm 4,81$ (n=20)	$p=0,93^1$
Erkek homosistein	$14,39 \pm 5,66$ (n=11)	$13,37 \pm 5,42$ (n=10)	

1=Ki-kare testi ($p < 0,05$ ise anlamlı)

2=Pearson korelasyon testi ($p < 0,05$ ise anlamlı)

Hasta ve kontrol grupları arasında kadın ve erkek dağılımı ve cinsiyet bakımından homosistein ortalamaları arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p > 0,05$). Tüm gruplarda yaş ve homosistein arasındaki korelasyona bakmak için Pearson korelasyon testi yapıldı. Vakaların tümü (n:62) alındığında yaş arttıkça homosistein artıyor yani pozitif (+) bir korelasyon mevcuttu ($r = +0,322$, $p = 0,011$).

Hasta ve kontrol grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise: Kontrol grubunda yaş arttıkça homosistein artıyor yani + bir korelasyon mevcut ($r=+0,516$, $p= 0,004$), hasta grubunda ise yaş artışı ile homosistein arasında korelasyon yoktu ($r=+0,156$, $p=0,393$). Hasta grubunda hiperhomosisteinemi olan 13 kişi (%40,6), kontrol grubunda ise 6 (%20) kişi vardı.

Hasta gruplarının akut dönemde ilk 24 saat içindeki ortalama homosistein düzeyi $15 \pm 0,983$ $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunun ise $11,11 \pm 5,19$ $\mu\text{mol/L}$ idi. Çalışmaya alınan 32 hastanın 13'ünde hiperhomosisteinemi tespit edildi. Bu hastalarında 11'inde hafif (ortalama Hcy:18,03 $\mu\text{mol/L}$), 2'sinde de orta (ortalama Hcy:48,05 $\mu\text{mol/L}$) hiperhomosisteinemi tesbit edilmiştir. Akut serebral infarkt geçiren hasta grubunun homosistein düzeyi kontrol grubuna göre yüksek olsada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$) (**Tablo 9**). Hastaların geliş saatleri ile de homosistein düzeyleri arasında korelasyon tespit edilememiştir ($r= - 0,072$, $p=0,69$).

Hasta grubunda önde gelen serebrovasküler risk faktörleri ile homosistein arasındaki ilişki Mann-Whitney U testi ile incelendiğinde, HT olan hastalarla, olmayanlar arasında homosistein ortalamaları bakımından anlamlı bir fark vardı ($p=0,013$). Aynı ilişki DM'sü olan hastalarla, olmayanlar arasında homosistein ortalamaları bakımından da vardı ($p=0,005$). İleri yaş, kalp hastalığı, homosistein, hiperlipidemi, sigara ve özgeçmişte SVO gibi diğer iskemik inme risk faktörleri ile homosistein arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). 65 yaş üstü hastalarda, hiperlipidemi, hipertansiyon, diabetes mellütis ve geçirilmiş inme hikayesi olanlarda hafif hiperhomosisteinemi bulunmaktadır. 65 yaş üstü hastalarda hiperhomosisteinemi oranı %35,1 ($n=11$), 65 yaş altı grupta hiperhomosisteinemi oranı %6,4 ($n=2$) bulundu ($p=0,185$). Hipertansiyonlu hastalarda hiperhomosisteinemi oranı %35,1 ($n=11$), hipertansiyon olmayan grupta ise %6,4 ($n=2$) olarak bulunmuştur ($p=0,16$). Diabetes mellütüslü hastalarda hiperhomosisteinemi oranı %19,2 ($n=6$), DM'ü olmayan grupta ise %22,4 ($n=7$) olarak bulunmuştur ($p=0,006$). Hiperlipidemili hastalarda hiperhomosisteinemi oranı %12,8 ($n=4$), hiperlipidemili olmayan grupta ise %28,8 ($n=9$) olarak bulunmuştur ($p=0,72$). Sigara içen hastalarda hiperhomosisteinemi oranı %12,8 ($n=4$), sigara içmeyenlerde ise %28,8 ($n=9$) olarak bulunmuştur ($p=0,53$). Geçirilmiş inme hikayesi olanlarda hiperhomosisteinemi oranı %6,4 ($n=2$), geçirilmiş inme hikayesi olmayanlarda

hiperhomosisteinemi oranı %35,2 (n=11) olarak bulunmuştur (p=0,68). Kalp hastası olanlarda hiperhomosisteinemi oranı %12,8 (n=4), kalp hastası olmayanlarda ise %28,8 (n=9) olarak bulunmuştur (p=0,348) (Chi-Square Testi) (Tablo 10).

Tablo 10: Hasta grubunda tespit edilen SVO risk faktörleri dağılımı:

Risk faktörü	%	n	Risk faktörü	%	n
İleri yaş (65 yaş üstü)	%71,9	n=23	Hiperlipidemi	%34,4	n=11
Hipertansiyon	%59,4	n=19	Sigara	%25	n=8
Kalp hastalığı	%40,6	n=13	Diabetes Mellitus	%21,9	n=7
Homosistein	%40,6	n=13	Özgeçmişte SVO	%12,5	n=4

İnmeli hastaların Oxford Toplum İnme Projesi Sınıflamasına göre lezyon lokalizasyonu ile plazma homosistein düzeyleri arasında bir korelasyon saptanamadı p=0,404 (Kruskal Wallis testi) (Tablo 11).

Tablo 11. Oxford Toplum İnme Projesi Sınıflamasına göre infarkt lokalizasyonu ile ortalama plazma homosistein düzeyleri arasındaki ilişki:

Lezyon Lokalizasyon	Hasta grubu		
	Hasta sayısı	Hcy (ort±SD) (µmol/L)	p
<i>TADİ</i>	22	15,86±11,38	0.404*
<i>PADİ</i>	1	21,4±0,00	
<i>Lİ</i>	3	11,36±5,00	
<i>PODİ</i>	4	14,50±3,36	
Normal	2	8,81±2,52	
Toplam	32	15.00±9,83	

TADİ: Total anterior dolaşım infarktı, **PADİ:** Parsiyel anterior dolaşım infarktı

Lİ: Laküner infarkt, **PODİ:** Posterior dolaşım infarktı

*Kruskal Wallis test

İnmeli hastaların, acile servise başvuru anındaki genel durumlarının değerlendirildiği GKS ve MRS'ı ile homosistein seviyesi arasında anlamlı istatistiksel bir fark yoktu ($p>0,05$) (**Tablo 12**) (Nonparametrik Separmen korelasyon testi).

Tablo 12: GKS* ve MRKS* ile homosistein arasındaki dağılım:

GKS	Homosistein dağılımı (p:0,522)		MRKS	Homosistein dağılımı (p:0,522)	
	Ort±Std dv	n		n	Ort±std dv
3	-	-	0	1	7,03±0,00
4	-	-	1	2	8,93±0,57
5	19,30±0,00	1	2	3	25,53±22,16
6	11,96±4,64	3	3	5	14,83±6,45
7	10,81±4,79	2	4	14	14,00±0,74
8	9,95±2,32	2	5	7	13,68±4,60
9	45,10±0,00	1	6	0	0,00±0,00
10	19,50±0,00	1	Toplam	32	15,00±9,83
11	7,42±0,00	1			
12	9,10±1,11	2			
13	10,00±0,00	1			
14	14,30±0,00	1			
15	15,82±10,30	17			
Total	15,00±9,83	32			

*GKS:Glasgow koma skalası, MRKS:Modifiye rankin koma skalası

Hastaların acil servis akibetleri değerlendirildiğinde, acilden bir servise yatışları ile homosistein arasında Kruskal-Wallis testi yapılmış istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,044$). Bu da homosistein arttıkça yatış oranının arttığını göstermektedir. Acilden yatan hastaların homosistein düzeyi $15,77±10,0$ $\mu\text{mol/L}$ ($n=29$) olarak ölçülmüş ve yatışı yapılan 29 hastanın 13 tanesinde hiperhomosisteinemi tespit edilmiştir. Hastaneye yatırılan hastaların 10 tanesi yattığı kliniklerdeki tetkikleri, tedavileri ve takipleri sırasında hayatlarını kaybetmişlerdir. Bu hastaların homosistein ortalamaları $14,61±4,12$ $\mu\text{mol/L}$ ($n=10$) ile yattığı klinik

sonuçları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,491$) (Mann-whiney U testi).

Hastaneye yatan hastaların kolesterol seviyeleri ile yaşları arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır ($r= - 0,507$, $p=0,01$, $n=25$). Benzer negatif korelasyon trigliseridle yaş arasında da saptanmıştır ($r= - 0,445$, $p=0,026$, $n=25$) (**Tablo 13**).

Tablo 13: Yaş gruplarına göre risk faktörleri ve laboratuvar parametreleri:

	Grup 1 (65 yaş altı)	Grup 2 (65 yaş üstü)	Kontrol Grubu
Hasta sayısı	9	23	30
Yaş ortalaması (min-mak)	46,33 ±5,89 (36-64)	74,65 ±6,4 (65-91)	61.46±12,87 (34-85)
Homosistein (µmol/L)	11,13±3,9	16,52 ± 11,0	11,11± 5,19
Hipertansiyon (%)	%3,1	%56,3	*
Diabetes Mellitus (%)	0	%21,9	*
Hiperkolesterolemi (%)	%15,6	%18,8	*
Sigara kullanımı (%)	%9,4	%15,6	*
Kalp hastalığı (iskemik kalp hastalığı, myokard enfarktüsü kalp yetmezliği)	%6,3	%34,4	*
Özgeçmişte SVH öyküsü (%)	%3,1	%9,4	*
AKŞ (mg/dl)	121,11±25,5	145,8 ± 77,4	*
BUN (mg/dl)	22,7±10,1	29,6±13,4	*
Kreatinin (mg/dl)	0,80±0,15	1,11 ±0,6	*
Kolesterol (mg/dl)	219 ± 32,3	168 ± 42,6	*
Trigliserid (mg/dl)	143,2±74,4	103,3 ±42,3	*
VitB12 (pmol/L)	323,7 ± 125,4	652,5±584,7	*
Folik asit (ng/ml)	8,15±4,2	10,9±6,9	*

* Kontrol grubunda bu tür rahatsızlığı olan hastalar dışlanmıştır.

Ölçülebilen hastalarda vitamin B12 ve folik asit seviyeleri ile homosistein seviyesi arasında bir korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$). Çalışmaya alınan hastaların glukoz, BUN, kreatinin, AST, ALT, total kolesterol ve trigliserid değerleri ile homosistein arasında bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$) (**Tablo 13**) (Pearson korelasyon testi).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Son yıllarda Hcy düzeylerindeki hafif veya orta derecedeki artışlarla periferik vasküler hastalık, iskemik kalp hastalıkları ve iskemik SVO (inme) gelişimi arasında ilişki olduğuna dair çalışmalar giderek artmaktadır (4-11,14,103). İskemik inmeli olgularda hiperhomosisteinemi prevalansı %18-42 arasında bildirilmektedir (1,11,14,104). İskemik inmeli hastalarda yapılan çalışmalarda Hcy düzeyleri kontrol gruplarına oranla yüksek bulunmakta ve hafif veya orta derecedeki bu hiperhomosisteineminin inme için bağımsız bir risk faktörü olabileceği bildirilmektedir (1,5,7,11,14,35,103-105). Bu çalışmada da hasta grubunda plazma homosistein seviyeleri $15,00 \pm 9,83$ $\mu\text{mol/L}$ (Normal:5-12 $\mu\text{mol/L}$) bulunmuştur ve bu değerler literatürlerle uyumludur.

Literatür gözden geçirildiğinde çalışmaların çoğunda homosistein ölçümünün serebral infarkt gelişiminden en az birkaç gün sonra ve/veya kronik dönemde yapıldığı ya da ölçüm zamanının belirtilmediği görülmektedir. Bilgilerimize göre akut dönemdeki homosistein düzeylerini de içeren ilk çalışma Lindgren ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Aynı çalışmada akut dönem plazma homosistein düzeyleri, kontrol grubu düzeylerinden anlamlı farklılık göstermemiş ancak kronik dönemde (inmeden 2-3 yıl sonra) Hcy düzeylerinde anlamlı artış gözlenmiştir (8). Virjina ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da ilk 24 saatteki Hcy seviyeleri 11,3 $\mu\text{mol/L}$ bulmuştur (5). Meiklejohn ve arkadaşlarının yaptığı 1998 deki bir yıllık bir çalışmada ise inme sonrası ilk 24 saatte bakılan Hcy düzeyleri normal (8,5 $\mu\text{mol/L}$) sınırlarda çıkmıştır (106). Yapılan başka iki çalışmada, akut miyokard infarktüsünün ilk 24 saatinde homosistein düzeylerinin en az 72 saat sonra ölçülenden %40 daha düşük olduğu ve postinfarktüs dönemde yeniden artış olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle hastalarda homosistein düzeyi ölçümünün infarktüs öncesi veya sonrası dönemlerde yapılması gerektiği savunulmuştur. Fakat infarktüs öncesi düzeyleri bilinmediği için, akut hadisenin mi homosisteini etkilediği, yoksa diyet açığından mı veya bir takım seri fizyolojik değişikliklerden mi kaynaklandığı bilinmemektedir(11,17). Ancak Johann ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, akut miyokard infarktüsüyle gelen 10 hastanın, trombolitik tedavi öncesi ve trombolitik tedavi sonrası 4. ve 24. saatinde ölçülen homosistein değerlerinde anlamlı bir fark

bulunmamıştır (18). Hatta akut myokard infarktüsüyle gelen hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada, Senarentne ve arkadaşları homosisteinin akut faz reaktanı gibi erken dönemde yükseldiğini ve 6 ay sonra bazal değerlerine yeniden indiğini belirtmiştir (95). Ülkemizde ise Velioğlu ve arkadaşlarının 1999 yılında stroklu hastalarda yaptığı bir çalışmada ise ilk 72 saate homosistein bakılmış fakat seviyesi normal (11,73 $\mu\text{mol/L}$) bulunmuştur (7). Cengiz ve arkadaşlarınca 2002 yılında yapılan bir çalışmada akut serebral infarkt geçiren 38 hastada ilk 48 saatte yapılan ölçümlerde homosisten seviyesi yüksek (19,92 $\mu\text{mol/L}$) bulunmuştur (6). Genç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da homosistein seviyesi 19.2 $\mu\text{mol/L}$ bulunmuştur (10). Bizim çalışmamızda ise iskemik inmeli olgularda akut dönem (ilk 24 saat içindeki) acile başvuru anındaki homosistein düzeyleri araştırılmıştır. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak plazma Hcy düzeylerinde akut dönemde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlılık göstermeyen düzeyde sınırdan hafif hiperhomosisteinemi gözlenmiştir (15,00 $\mu\text{mol/L}$) (p:0,253).

İskemik inmenin akut döneminde plazma Hcy düzeylerinde bazı çalışmalarda bizim bulgularımızın aksine azalmalar olduğu da bildirilmektedir (1,7-9). Homosistein düzeylerindeki azalmaların nedeni olarak akut döneme eşlik eden stres üzerinde durulmaktadır. Bilinmektedir ki akut inflamasyonlu hastalarda serum albümin konsantrasyonları düşmektedir. Plazma Hcy'i için esas bağlayıcı protein olan albümindeki bu azalma, t-Hcy miktarında bir azalmaya sebep olabilir. Yine inmenin akut fazında oksidatif oksijen radikallerinin üretiminde artış olması, ardından Hcy'i de içeren tiollerin eliminasyon hızındaki değişiklikler de olası neden olabilir denilmektedir (7,8).

Temel ve arkadaşları yazdıkları derlemede Hcy seviyelerinin 10 $\mu\text{mol/L}$ üzerinde olanlarda da koroner arter hastalığı riskinin devam ettiğini belirtmişlerdir. koroner ve serebro vasküler hastalıklı bireylerde hafif hiperhomosisteinemi gözlendiğini yazmışlardır (14). Genç ve arkadaşları da iskemik inemeli hastalarında hafif hiperhomosisteinemi tesbit etmişlerdir (Hcy:20,5 $\mu\text{mol/L}$, p:0,17) (10). Malinow ve arkadaşları da aterosklerotik hastalarda yaptıkları çalışmalarında Hcy düzeyi 14-16 $\mu\text{mol/L}$ olan hastalarda, Hcy düzeyi <10 $\mu\text{mol/L}$ olan hastalara kıyasla inme riskinin 2.8 kat arttığını belirtmiştir (47). Bizim çalışmamızda da 13 hastada (%40,6) hiperhomosisteinemi saptanmıştır. Bunlardan 11

hastada (%34,3) hafif (ortalama Hcy:18,03 μ mol/L), 2 hastada (%0,06) orta (ortalama Hcy:48,05 μ mol/L) hiperhomosisteinemi tesbit edilmiştir.

Bir çok kaynakta yaş arttıkça homositeinin arttığı, erkeklerde homositein seviyelerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da yaş arttıkça homositeinin arttığı tespit edilmiştir. Kadınlarda post menopozal homositein seviyelerinin arttığı hatta erkeklere yakın değerlere ulaştığı belirtilmiştir (1,5,8,10,11,14). İsraelson ve arkadaşları myokardial infarktüs geçiren erkeklerde hiperhomosisteinemi insidensini %24 olarak bulmuşlardır (107). Velioglu ve arkadaşları ise erkeklerde daha yüksek olmakla birlikte genel popülasyonda hiperhomosisteinemi yaygınlığı % 5-7, aterosklerotik hastalarda ise %20-30 olarak belirtmiştir (7). Kang ve Wong'un aterosklerotik hastalarda yaptığı bir çalışmada da bu oran %12 ile %47 arasındadır (39). Genç ve arkadaşları iskemik serebrovasküler hasta grubunda hiperhomosisteinemi saptanma oranını %21 olarak belirlemişlerdir (erkeklerde %28, kadınlarda %13) (10). Bizim hasta grubumuzda hiperhomosisteinemi oranı %40,6 (n:13) olup bunların da %34,3'ü(n:11) hafif hiperhomosisteinemi sınıfına girmekte ve çalışmalarla uyumludur. Hiperhomosisteinemi erkeklerde %21,8 (n:7), kadınlarda %18,7 (n:6) oranında bulunmuştur. Bu değerler literatürlerdeki aterosklerotik hasta grubundaki değerler ile paralellik göstermektedir.

Homositein seviyeleri yaş artışı ve cinsiyetten de etkilenebilmektedir. Yaş arttıkça Hcy artmakta ve erkeklerde kadınlardan daha yüksektir. Menopozda olmayan 17-54 yaş arası kadınlarda, homositein konsantrasyonu aynı yaş grubu erkeklere göre daha düşüktür. Benzer şekilde gebe 17-54 yaş arası kadınlarda aynı yaş grubu oral kontraseptif kullanmayan kadınlara göre daha düşük bulunmuştur (11,93,94). Kang ve arkadaşları kadınlarda total homositeinde ve proteine bağlı homositeinde yaklaşık 50 yaş civarında belirgin artış saptamışlardır. Bu yaşın üzerinde kadınlar da erkeklerdeki düzeylere yaklaşmakta hatta aşabilmektedir (39). Bununla beraber Söğütçü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada postmenopozal kadınlarda (ortalama 58 yaş), premenopozal kadınlara oranla daha yüksek plazma homositeini bulunmuş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (p:0,216). Grag ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise erkeklerdeki homositein düzeyi, kadınlardan 1 μ mol/L daha yüksektir (93). Ayrıca yaşla da hafif artma eğilimi gösterir. Hormon replasman tedavisi verilen menopozdaki sağlıklı kadınlarda plazma homositein düzeyi

tedavi almayanlardan %10-15 daha düşük bulunmuştur. Tedavi öncesi Hcy düzeyi yüksek olanlarda bu fark daha belirgindir (%20-25) (94). Östrojen total homosistein konsantrasyonunu, beslenme ve kas kitlesinden bağımsız olarak düşürür (93). Çalışmamızdaki sonuçlara göre ise kontrol grubumuzda Hcy düzeyleri kadınlarda erkeklere göre düşük olmasına (kadın:9,98 $\mu\text{mol/L}$, erkek:13,37 $\mu\text{mol/L}$) rağmen hasta grubunda ise kadınlarda istatistiki olarak anlamlı olmayan düzeyde yüksektir (kadın:15,32 $\mu\text{mol/L}$, erkek:14,39 $\mu\text{mol/L}$) (p:0,93).

Virjina ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada modifiye rankin koma skalası ile homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında; orta derecede ağır sakatlığı olan hastaların sayısı fazla olmasına rağmen, homosistein düzeyleri açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p:0,210) (5). Çalışmamızda da orta derecede ağır sakatlığı olanların sayısı benzer şekilde diğer alt gruplardan yüksek olmasına rağmen homosistein dağılımı açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Artmış plazma homosistein düzeylerinin özellikle yüksek serum kolesterol düzeyleri, hipertansiyon, sigara içimi, DM gibi diğer risk faktörlerinin varlığında ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (1,5,8,11,14). Bizim çalışmamızda da diabetes mellütisli hastalarda (Hcy: 25,08 \pm 16,06 (n=7), p=0,013) ve hipertansiyonlu hastalarda (Hcy:18,05 \pm 11,60 (n=19), p=0,005) homosistein seviyeleri yüksek bulunmuştur, istatistiki olarak da anlamlı çıkmıştır.

Bizim çalışmamızda plazma homosistein düzeyleri ile nörolojik muayene skorları, infarkt lokalizasyonu ve diğer risk faktörleri arasında bir ilişki saptanmadı. Literatür verileri de Hcy düzeyleri ile nörolojik muayene skorları, infarkt lokalizasyonu ve diğer risk faktörleri arasında bir ilişki olmadığı şeklindedir (1,7,8,10,11).

Lindgren ve arkadaşları Oxford Toplum İnme Projesi Sınıflamasına göre total anterior dolaşım infarktı (TADİ) olan hasta subgrubunda diğer infarkt subgruplarına oranla homosistein düzeylerini yüksek bulmuşlardır (Hcy:14.50 $\mu\text{mol/L}$) ama bu sonuç istatistiki olarak anlamlı olarak bulunmamıştır (p:0,200) (8). Benzer sonuçlar ülkemizde Velioğlu ve arkadaşlarınca da (Hcy:14.40 $\mu\text{mol/L}$ p:0,331) elde edilmiştir (7). Bizim çalışmamızda da TADİ olanlarda literatürlerle uyumlu olarak homosistein düzeyleri diğer subgruplara göre daha yüksek bulunmuş fakat istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (Hcy:15,86 $\mu\text{mol/L}$ p:0,404).

İskemik inmede akut fazdan sonra plazma Hcy düzeylerindeki yükselmenin sebepleri arasında inmeden sonra hastaların vitamin alımındaki değişiklikler, diğer yaşam stilindeki değişiklikler veya bozulmuş böbrek fonksiyonları olasılıkları üzerinde durulmaktadır. Bu konuda, hastaların vitamin durumlarının homosistein konsantrasyonlarının bir belirleyicisi olabileceği öne sürülmektedir (7,8,10,55). Homosisteinin remetilasyonu metionine dönüşmesinde kofaktör olan folat ve vitamin B12'nin eksikliğinin hiperhomosisteinemiye neden olabileceğine dair yayınlar vardır (7,10,11,17,57). Çalışmalar, folat hipovitaminozu ile iskemik inme arasında ilişki olduğunu gösterir şekildedir (29,30,105). Velioglu ve arkadaşları çalışmada akut dönem folat düzeyleri ile homosistein arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiş, bu sonuçlar istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (folik asit:8,6ng/ml, p:0,008) (7). Benzer bir çalışmada da Genç ve arkadaşları inmeli hastalarda folik asit düzeyini ile Hcy arasında benzer sonuçlar bulmuşlardır folik asit:5,2ng/ml, p.0,02 (10). Bizim çalışmamızda ise plazma folik asit ve B12 düzeyleri normal bulundu ama homosisteinle aralarında korelasyon yoktu (Folik asit:8,76ng/ml (p:0,488) , B12:396,77 pmol/L (p:0,606)).

Sonuç olarak, günümüzde inme tedavisinde hala istenilen sonuçlar alınamamaktadır. Bu yüzden inme risk faktörleriyle savaş önem kazanmaktadır. İskemik inmeden korunmada risk altındaki insanlarda plazma Hcy ve ilgili vitamin düzeyleri rutin olarak bakılabilir. Yine iskemik serebrovasküler hastalıklar sonrası akut dönemde plazma Hcy düzeyleri hafif veya orta seviyede yüksek çıkmaktadır. Bu nedenle akut serebral infarkt geçiren hastalarda homosistein düzeylerinin, diğer risk faktörleriyle beraber akut dönemden itibaren bakılması doğru bir yaklaşım olacaktır. Homosistein tek başına veya diğer risk faktörlerinin katkısıyla aterosklerotik süreci hızlandırıyor gözükmektedir. Kardiyoembolik, geniş arter ateroskleroza, laküner enfarkt, sebebi belirlenemeyen inme gibi değişik etyolojilere sahip, birçok aterosklerotik süreci hızlandıran risk faktörü taşıyan dağınık serebrovasküler hasta popülasyonumuzda orta-ileri yaş grubu olmak üzere tüm yaş gruplarında homosistein düzeyi yapılan bir çok çalışmalarda kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda hiperhomosisteinemi, serebrovasküler hastalıklardan sorumlu bağımsız, tek faktördür denemez. Ancak serebrovasküler hastalarda diğer aterosklerotik hastalıkların ilavesi ile hiperhomosisteinemi oranlarının

belirgin artması aterosklerotik süreç ile direkt veya indirekt bağlantısını göstermektedir.

Acil servise gelen akut inme vakalarında homosistein bir akut faz reaktanı gibi kullanamayız. Ancak akut serebral infarktın nedenine yönelik risk faktörlerinin belirlenmesi ve tedavisi için kullanılabilir. Bu konuda daha çok sayıda vaka ile prospektif çalışmalar gerekmektedir.

Ayrıca bu çalışma ile günümüzde inme tedavisinde hala istenilen sonuçların alınamaması, maliyetlerinin ağır olması ve risk faktörlerine yeterince dikkat edilmemesi nedeniyle toplumumuzun önemli bir sağlık sorunu olduğunu vurgulamak istedik. Özellikle hiperhomosisteinemi ve diğer değiştirilebilir SVO risk faktörlerinin düzeltilmesi veya tedavi edilmesi ile serebral infarkt insidansının azaltılabilir olabileceğini hatırlatmak istedik. Bu konuya önem verilmesinin ülkemize daha sağlıklı bir toplum, ülke ekonomisine de katkı sağlayabileceği kanaatindeyiz.

ÖZET

Akut Serebral İnfarktlı Hastalarda Akut Fazda Plazma Homosistein Düzeyi

Endüstriyel toplumlarda ölüm ve sakatlığın önde gelen nedeni aterosklerozdur. Hipertansiyon, diabetes mellütis, hiperkolesterolemi, sigara içimi, ileri yaş gibi bilinen risk faktörlerinin yanında son yıllarda yüksek homosistein düzeylerinin de ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Homosistein (Hcy), sülfür içeren doğal vaskülotoksik ve trombojenik bir aminoasittir. Hiperhomosisteinemi son yıllarda akut serebral infarktlarda risk faktörleri arasında sayılmaya başlamıştır.

Bu çalışmada, daha önce yapılanlardan farklı olarak, akut serebral infarktlı olgularda akut dönemde plazma Hcy düzeyleri incelenmiştir. Hasta grubu 32, kontrol grubu 30 kişiden oluşturulmuştur. Kimyasal aydınlatmalı immuno assay metodu ile ölçülen Hcy değerleri akut dönemde ve kontrol grubunda çalışılmış, klinik seyir, diğer risk faktörleri, nöroradyolojik görüntüleme bulguları ve bazı laboratuvar parametreleriyle ilişkileri araştırılmıştır.

Ortalama plazma Hcy düzeyi akut dönemde $15.00 \pm 9.83 \mu\text{mol/L}$ ve kontrol grubunda ise $11.11 \pm 5.19 \mu\text{mol/L}$ bulunmuştur. Akut dönem düzeylerinde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık göstermeyen düzeyde yükselme gözlenmiştir ($p > 0.05$). Bu sonuç literatürdeki hafif ve orta derecedeki hiperhomosisteineminin akut serebral infarkt için bir risk faktörü olduğu fikrini destekleyebilir.

Sonuç olarak yaptığımız çalışma diğer bölgesel çalışmalarda belirtildiği gibi, akut iskemik serebrovasküler hastalıklardaki yüksek serum homosistein düzeylerinin risk faktörü olabileceğini desteklemektedir. Akut serebral infarkt sonrası akut dönemde plazma Hcy düzeyleri yüksek çıkmaktadır. Bu nedenle akut serebral infarkt geçiren hastalarda Hcy düzeylerinin, diğer risk parametreleriyle birlikte akut dönemden itibaren bakılması doğru yaklaşım olacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Akut serebral infarkt, homosistein,

SUMMARY

Plasma Level Of Homocysteine In Acute Phases After Ischemic Stroke

Atherosclerosis is the leading cause of mortality and morbidity in industrialized countries. Elevated plasma homocysteine levels have been reported to be an independent risk factor for the atherosclerosis besides the well known risk factors like hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, smoking and advanced age. Homocysteine (Hcy) is a natural, vasculotoxic and thrombogenic amino acid containing sulphur. State of hyperhomocysteinemia has been increasingly counted among the risk factors of acute ischemic stroke in recent years.

In this study, Hcy plasma levels in the acute ischemic stroke cases at the acute periods were evaluated which was different from the ones done before. Control group included 30 individuals and patient group included 32 patients. Relationship between the Hcy levels measured with chemiluminescent enzyme immune assay method, and clinical course, other risk factors, neuroradiological imaging, and some laboratory parameters were explored.

In the acute stage, average plasma Hcy level was $15.00 \pm 9.83 \mu\text{mol/L}$ acute period and average of control group was $11.11 \pm 5.19 \mu\text{mol/L}$. Levels of acute period were observed to be increased compared to control group though, it was not found statistically significant ($p > 0,05$). These results support the opinion that the mild and moderate degree hyperhomocysteinemia is a risk factor for ischemic stroke.

In conclusion, this study also supported that high serum level of homocysteine was a risk factor for ischemic cerebrovascular disease. After ischemic stroke, in the acute period, plasma Hcy levels do increase. For this reason, in the patients with ischemic stroke, Hcy measurements may give opinion in the acute period differently from other risk parameters.

Key words: Acute ischemic stroke, homocysteine

KAYNAKLAR

1. Dermirkıran M. Kemal. Homosistein ve serebral vasküler hastalıklar. *Kocatepe Tıp Dergisi* 1: 08-13. 2003.
2. Mudd SH, Levy HL Disorders in transsulfuration. In Scriver C. Beaudet AL: *The Metabolic and Molecular Basis of Metabolic Disease*. P.1279-1327, 1995.
3. McCully KS, Wilson RB. Homocysteine theory of arteriosclerosis. (Abstract) *Atherosclerosis*, 22: 215-227, 1975.
4. Refsum H, Ueland PM. Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann. Rev. Med*, 49: 31-62, 1998.
5. Virginia J. Howard, G. Sides, George C. Newman, Stanley N. Cohen, George Howard, M. Rene Malinow, James F. Toole,. Changes in plasma homocysteine in the acute phase after stroke. *Stroke*, 33:473-478. 2002.
6. Cengiz T, M.Ufuk Aluçlu, Ebru Kale, Dilek Hamdanoğulları, Zeki Akkuş, Akut Serebral İnfarkt Olgularında Serum Homosistein Düzeyi. *Dicle tıp dergisi*, 31:1, 36-39, 2004.
7. Velioglu Sibel K, Boz C, Arı N, Uydu Hüseyin A, Özmenoglu M. İskemik strokta akut ve subakut dönemde homosistein düzeyleri. *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi*, 9: 1-5. 2003.
8. Lindgren A, Brattström I, Norrving B, et al. Plasma Homocysteine in Acute and Convalescent Phases After Stroke. *Stroke*, 26:795-802, 1995.
9. Martin A. Alpert. Homocysteine, atherosclerosis and thrombosis. *Southern Medical Journal*, 92 (9), 858-865.1999.
10. Genç M.F., Karşıdağ S., Özer F., Döventaş Y., Koldaş M. İnmeli popülasyonda akut dönemde plazma homosistein, folat, vitamin B12, protein C ve protein S düzeyleri. *Türk Nöroloji Dergisi* 9;1:23-33, 2003.
11. Söğütçü T., Kaplan A. Akut koroner sendromlu hastalarda plazma homosistein düzeylerinin akut dönemde seyri. (Tıpta uzmanlık tezi) *Dicle Ü. Tıp F. Diyarbakir* 7-14,2002.
12. Rene Malinow, Andrew G. Homocysteine Diet, and Cardiovascular Disease. *Circulation* 99: 178-182,1999.
13. Jun-Hyun Yoo, Chin-Sang Chung, Soo-Sang Kang. Relation of plasma Homocysteine to Cerebral Infarction and Cerebral Atherosclerosis. *Stroke*, 29: 2478-2483,1998.
14. Temel İ., Özerol E. Homosistein metabolizma bozuklukları ve vasküler hastalıklarla ilişkisi 9(2): 149-157, 2002.
15. James F. Toole, MD; M. René Malinow, MD; Lloyd E. Chambless, PhD; J. David Spence, MD; L. Creed Pettigrew, MD, MPH; Virginia J. Howard, MSPH; Elizabeth G. Sides, MD; Chin-Hua Wang, PhD; Meir Stampfer, MD, DrPH Lowering Homocysteine in Patients With Ischemic Stroke to Prevent Recurrent Stroke, Myocardial Infarction, and Death The Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) Randomized Controlled Trial. *JAMA*. ;291:565-575, 2004.
16. Wilcken DE, Wilcken B, Dudman NP, Tyrrell PA. Homocystinuria--the effects of betaine in the treatment of patients not responsive to pyridoxine. *N. Engl. Journal Med*. 309(8):448-53. 1983.
17. Egerston W, Sillberg J, Crooks R, Ray C, Xie L, Dudman M. Serial measures of plasma homocysteine after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996 Apr 1;77(9):759-761.
18. Johann Auer, Eber B. Homocysteine and fibrinolysis in acute occlusive coronary events. *The Lancet*; 354:1474-5.1999.
19. Robinson Killan. Homocysteine, B vitamins and risk of cardiovascular disease. *Heart*, 83:127-130, 2000.
20. Mansoor M A, Kristensen Ole, Herrig Tor, Drables Per A, Stakkestad J A, Woil Leik, Hetland Q, Osland Arve. Low concentration of folate in serum and erythrocytes of smokers: Methionine loading decreases folate in serum and concentrations in serum of smokers and nonsmokers. *Clin Chem*. 43(11): 2192-2194. 1997.
21. Du Vigneaud V Butz LW,. The formation of a homologue of cystine by the decomposition of methionine with sulfuric acid. *J Biol Chem*.;99:135-142. 1932.
22. Carson NA, Neill DW. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. *Arch Dis Child*.;37:505-13. 1962.

23. Gerritsen T, Vaughn Jg, Waisman Ha. The Identification Of Homocystine In The Urine. *Biochem Biophys Res. Commun.* Dec 19;9:493-6. 1962.
24. Mudd Sh, Finkelstein Jd, Irreverre F, Laster L. Homocystinuria: An Enzymatic Defect. *Science.* Mar 27;143:1443-5. 1964.
25. Carey MC, Donovan DE, FitzGerald O, McAuley FD. Homocystinuria. I. A clinical and pathological study of nine subjects in six families. *Am J Med;*45:7-25. 1968.
26. McCully K.S. Chemical pathology of homocysteine II: Carcinogenesis and homocysteine thiolactone metabolism (Abstract). *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 24(1): 27-59. 1994.
27. McCully K.S. Chemical pathology of homocysteine III: Cellular function and aging (Abstract). *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 24 (2):134-152. 1994.
28. Kang SS, Wong PW, Norusis M. Homocystinemia due to folate deficiency. *Metabolism;* 36:458-62. 1987.
29. Brattstrom L, Israelsson B, Lindgarde F, Hultberg B. Higher total plasma homocysteine in vitamin B12 deficiency than in heterozygosity for homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Metabolism;*37:175-8. 1988.
30. Çoban Oğuzhan. Serebrovasküler hastalıklar. İstanbul üniversitesi İstanbul tıp fakültesi nöroloji A.D. Nöroloji S.S.S Hastalıkları e-ders kitabı.193-197. Web sitesi: www.itfnoroloji.org. Ulaşım tarihi; 03.07.2004.
31. Miner Steven E S, Evroski J, Cole David E C. *Clinical Chemistry and Molecular Biology of Homocysteine Metabolism.*;30(3):189-201. 1997.
32. Finkelstein J D. The metabolism of homocysteine: Pathways and regulation. *Eur J. Pediatr;* 157(suppl2):40-44. 1998.
33. Choa Chia Lun, Lee Yuan T. Impairment of cerebrovascular reactivity by methionine-induced hyperhomocysteinemia and amelioration by Quinapril treatment. *Stroke*,31:2907-2911. 2000.
34. Wilkinson I B, Megson I L, MacCalum T, Rooijmans D F, Johnson S M, Boyd J L, Cockcroft J R, Webb D J. Acute methionine loading does not alter arterial stiffness in humans. *J Cardiovasc Pharmacol;*37(1):1-5. 2001.
35. Refsum H, Fiskerstrand T, Guttormsen A B, Ueland P M. Assessment of homocysteine status. *J Inher Metab Dis;* 20: 286-294, 1997.
36. Nehler Mark R, Taylor Liyol M, Porter John M. Homocystinemia as a risk factor for atherosclerosis; 6(1):1-9. 1997.
37. Silberberg J, Crooks Renee, Fryer Jayne, Wlodarczyk John, Nair B, Finucane P, Gua XW, Xie L J, Dudman Nicholas. Fasting and post - methionine homocysteine levels in a healthy Australian population. *AurJMed;*27:35-39. 1997.
38. Silberberg J, Crooks Renee, Fryer Jayne, Wlodarczyk John, Nair Balakrishanan, Guo Xy Wei, Xie Li Juan, Dudman Nicholas. Gender differences and other determinants of the rise in plasma homocysteine after L-methionine loading. *Atherosclerosis;* 133: 105-110. 1997.
39. Kang S, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocysteinemia as risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr.*;12: 279-298. 1992.
40. Brattstrom L, Wilcken D E, Ohrvick J, Brudin L. Common (MTHFR) methylen tetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyper homocysteinemia but not to vascular disease. The result of a meta-analysis. *Circulation;* 98:2520-6. 1998.
41. Selhub J, Jacques P F, Wilson P W, Rush D, Rosenberg I H. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA;*270:2693-98. 1993.
42. Malinow M Rene, Bostom A G, Krauss R M. Homocyst(e)ine, diet and cardiovascular diseases a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation;* 99:178-182. 1999.
43. Ranganath L R, Baines M, Roberts N B. Homocysteine and thiol- metabolites in vitamin B12 deficiency. *Cli. Sci (Colch)* ;100(1):11 1-6. 2001.
44. Tan NC, Venketasubramanian N. Hyperhomocysteinemia and risk of ischemic stroke among Asian adults. *Stroke*, 33: 1956-1962, 2002.
45. Mallroy SP, Dynan KB, Lawson JT. Moderately elevated plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and risk for stroke, vascular dementia, and Alzheimer disease in Northern Ireland. *Stroke*, 33: 2351-2356, 2002.
46. Kelly PJ, Rosand J, Kistler JP. Homocysteine, MTHFR 677-->T polymorphism, and risk of ischemic stroke: Result of a meta-analysis. *Neurology*, 27: 529-536, 2002.

47. Malinow MR, Nieto FJ. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocysteine in asymptomatic adults. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*, 87: 1107-1112, 1996.
48. Sen S., Oppenheimer SM., Lima J. Risk factors for progresyon of aortic atheroma in stroke and transient ischemic attack patients. *Circulation*, 87: 1107-1112, 1996.
49. Di Minno G, Davi G. Abnormally high thromboxane biosynthesis in homozygous homocystinuria. *J. Clin Invest*, 92: 1400-1406,1993.
50. Henry J Barnett, J.P. Mohr, Bennett M. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis,, and Management.* Churchill Livingstone. 3th ed. p.142-143, 1998.
51. Hofmann M A, Kohl B, Zumbach M S, Borcea V, Bierhaus A, Henkels M, Amiral J, Fiehn W, Ziegler R, Wahl Peter, Nawroth P P. hyperhomocyst(e)inemia and endothelial dysfunction in IDDM. *Diabetes Care*;20(12):1880-1886. 1997.
52. Chiarelli F, Pomilio M, Mohn A, Tumini S, Vanelli M, Morgese G, Spagnoli A, Verrotti A. Homocysteine levels during fasting and after methionine loading in adolescents with diabetic retinopathy and nephropathy. *J Pediatr*; 137 (3):386-92.2000.
53. Sung J J, Sanderson J E, Sanderson J F, et al. Hyperhomocysteinemia, helicobacter pylori, and coronary heart disease. *Heart*;76:305-307.1996.
54. Bushey C J, Beresford S A, Omenn G S, Motulsky A G. A quantitative assesment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic asid intakes.(Abstract) *JAMA*;274:1 049-57,1995.
55. Bozkurt Abdi, Gökel Yüksel, Demir Mesut,Usall Ayhan, Çetiner Salih. Serum Total Homocysteine And Premature Coronary Heart Disease: Prospective Study İn Middle Aged Patients .*Tübitak Turk J. Med. Sci.* 32 :53-55, 2002.
56. Stampfer Meir J, Malinom M Rene, Willett Walter C, Newcomer Layra M, Upson Barbara, Ullman Danial, Tishler Peter V, Hennekens Charles H. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in USA physicians. *JAMA*;268 (7):877-881, 1992.
57. Arnesen E, Refsum H, Bonaa KH, Ueland PM, Forde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol*;24:704-9. 1995.
58. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollest SE. Plasma homocysteine levels and mortality in parents coronary artery disease. *N Engl J Med*.;337:230-6. 1997.
59. Verhoef P, Hennekens C H, Malinow M R, Kok FJ, Willett W C, Stempfer M J. A preospective study of plasma homocysteine and risk of ischemic stroke. *N Engl J Med*;423:546-49.1999.
60. Cleophas T J, Hornstra N, Hoogstraten Van B, Van Der Meulen J. Homocysteine, a risk factor for coronary artery disease or not? a meta analysis. *Am J Cardiol*; 86:1005-9.2000.
61. Boers G H J, Smaïs A G H, Trijbels F J M, et al. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *N Eng J Med*;313:709-715. 1985.
62. Clarke R, Daly R, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease (Abstract). *N Engl J Med*;44; 324:1149-55. 1991.
63. Selhub J, Jacques P F, Bostom A G, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid artery stenosis. *N Engl J Med*;332:286-9, 1995.
64. Aronow W S, Ahn C, Schoenfeld M R. Association between plasma homocysteine and extracranial carotid arterial disease in older persons. *Am J Cardiol*.;79:1432-33. 1997.
65. Van den Berg M, Stehouwer C D, Bierdrager E, Rauwerda J A. Plasma homocysteine and severity of atherosclerosis in young patients with lower-limb atherosclerotic disease. *Arterioscler Thromb Vase Biol*; 16:165-71. 1996.
66. Den Heijer M, Kostor T, Blom H J, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor deep vein thrombosis. *N Engl. J Med*;334:759-762. 1996.
67. Ray J G. Meta analysis of hyper homocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med*;158:2101-16. 1998.
68. Ridker P M, Hennekens C H, Selhup J, Miletich J P, Malinow M R, Stamfer M J. Interrelation of hyperhomocysteinemia, factor V leiden and risk of future venous thromboembolism. *Circulation*; 95:1777-82. 1997.
69. Ridker P M, Manson J E, Buring J E, Matias M, Henneksens C H. Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women (Abstract). *JAMA*;281:1817-21. 1999.

70. Foody J M, Milberg J A, Robinson K, Pearce G L, Jacobsen DW, Sprecher D L. Homocysteine and lipoprotein(a) interact to increase coronary artery disease risk in young men and women (Abstract). *Arterioscler Thromb Vase Biol.*; 20:493-9. 2000.
71. Harpel P C, Chang V T, Borth W. Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein(a) to fibrin: A potential biochemical link between thrombosis, atherogenesis and sulfhydryl compound metabolism (abstract). *Proc Natl Acad Sci USA*;89: 10193-10197. 1992.
72. Refsum H, Wesenberg F, Ueland P M. Plasma homocysteine in children with acute lymphoblastic leukemia: Changes during a chemotherapeutic regimen including methotrexate (abstract). *Cancer Res*;51:828-35. 1991.
73. Welch George N, Loscalza Joseph. Homocysteine and atherothrombosis (abstract). *New England J. Med*;338(15):1042-1050. 1998.
74. Vermaak WJ, Ubbink JB, Barnard HC, Potgieter GM, Van Jaarsveld H, Groenewald AJ. Vitamin B6 nutrition status and cigarette smoking (Abstract). *Am J Clin Nutr*;51:1058-6, 1990.
75. Christensen B, Landaas S, Stensvold I, et al. Whole blood folate homocysteine in serum, and risk of first acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*;147:317-26. 1999.
76. Starkebaum G, Harlan J M. Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin Invest*;77:1370-6. 1986.
77. Stamler Jonathan S, Osborne John A, Jaraki Omar, Rabbani Leroy E, Mullins Mark, Singel David, Joscaklo Joseph. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium - derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Of Clin Investigation*;91:308-318. 1993.
78. Rodgers G M, Conn M T. Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood* 75:895-901. 1990.
79. Tsai J C, Wang H, Perrella M A, et al. Induction of cyclin a gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*; 97:146-53. 1996.
80. Bellas R E, Lee J S, Sonenshein G E. Expression of a constitutive NF-kappa B-like activity is essential for proliferation of cultured bovine vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*; 96:2521-7. 1995.
81. Homocysteine lowering trialists collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: Meta analysis of randomised trials. *BMJ*;316:894-98. 1998.
82. Lobo A, Naso A, Arheart K, et al. Reduction of homocystein levels in coronary artery disease by low-dose folic acid combined with vitamins B₆ and B₁₂. *Am J Cardiol*; 83:821-5. 1999.
83. Robinson K, Arheart K, Refsum H, et al. Low circulating folate and vitamin B₆ concentrations: Risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. European COMAC Group. *Circulation*; 97:437-43. 1998.
84. Rimm E B, Willett W C, Hu F B et al. Folate and vitamin B₆ from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women (Abstract). *JAMA*;279:359-64. 1998.
85. Bots Mitchiel L, Launer Lenore J, Lindemans Jan, Hoes W, Hofman Albert, Witteman Jacqueline C M, Kondstaal Peter J, Grabee Diederick E. Homocystein and short – term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly. *Arch Intern Med*; 1 59:38-44. 1999.
86. Møller J, Ahola L, Abrahamsson L. Evaluation of the DPC IMMULITE 2000 assay for total homocysteine in plasma. *Scand J Clin Lab Invest*; 62:369-374. 2002.
87. Møller J. Total Homocysteine İn Plasma: Contemporary Analytical Methods. *Clin. Chem*; Web sitesi ulaşım tarihi: 21.06.2004. Web sites: <http://www.homocysteine.net/pages/measuring/1/jmoller.html>2004.
88. Rasmussen K, Moller J. Total homocysteine measurement in clinical practice. *Ann Clin Biochem*;37 (Pt 5):627-48. 2000.
89. Whitters E, Lei J-D, Pregger K, Laroya R, Unver E, El Shami AS (Diagnostic Products Corp.) Automated Chemiluminescent enzyme immunoassay for homocysteine on the İMMULİTE® and İMMULİTE® 2000 Analyzers. AACC. poster:691.2001.
90. Pfeiffer Christine M., Dan L. Huff and Elaine W. Gunter. Technical Briefs: Rapid and Accurate HPLC Assay for Plasma Total Homocysteine and Cysteine in a Clinical Laboratory Setting. *Clinical Chemistry*;45:290-292, 1999.
91. Donald W. Jacobsen, Ph.D. (Director. Laboratory for Homocysteine Research) . DPC Technical Report İMMULİTE® homocysteine- to test and to treat. Web sitesi (ulaşım tarihi.21.06.2004): http://www.dpcweb.com/medical/heartdisease/tech_reports/ZB203-a.pdf

92. İMMULİTE® DPC Homocysteine (PİL KHO-6,12.08.2003). Web sitesi (ulaşım tarihi.21.06.2004): <http://www.dpcweb.com/homocysteine/index.html>.
93. Grag U. C., Zheng Z. J., Folsom A. R., et al. Short-term and long-term variability plasma homocysteine measurement. *Clin Chem*;43:141-45. 1997.
94. Van Baal W M, Smolders R G V, Van Der Mooren MJ, Teerlink T, Kenemans P. Hormone replacement therapy and plasma homocysteine levels. *Obstet Gynecol*; 94:485-91. 1999.
95. Senarentne M P, Griffiths J, Nagendran J. Elevation of plasma homocysteine levels associated with acute myocardial infarction. *Clin Invest Med*;4:220-6. 2000.
96. Teasdale G, Jennett B. "Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale." *The Lancet* 13;2(7872):81-4, 1974.
97. Glasgow Coma Scala. The İnternet Stroke Center . Washington Univercity in St. Louis. Web sitesi: http://www.strokecenter.org/trials/scales/glasgow_coma.html (Ulaşım tarihi: 21.06.2004).
98. Rankin J. "Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60." *Scott Med J*;2:200-15. 1957.
99. Bonita R, Beaglehole R. "Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke." *Stroke* ;19(12):1497-1500. Dec. 1988.
100. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. "Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients." *Stroke*;19(5):604-7. 1988.
101. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. "Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction." *Lancet* 22;337(8756):1521-6, 1991.
102. Mead GE, Lewis SC, Wardlaw JM, Dennis MS, Warlow CP. "How well does the Oxfordshire Community Stroke Project classification predict the site and size of the infarct on brain imaging?" *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*;68:558-562. 2000.
103. Brattström L, Lindgren A, Israelsson B, Malinow MR, Norrving B, Upson B, Hamfelt A. Hyperhomocysteinaemia in stroke: prevalence, cause, and relationships to type of stroke and stroke risk factors. *European Journal of Clinical Investigation*; 22: 214-221, 1992.
104. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. Prospective study of serum total hoomocysteine concentration and risk of stroke in middle-ages British men. *The Lancet*; 346:1395 -1398, 1995.
105. Brattstrom LE, Israelsson B, Jeppsson JO, Hultberg BL. *Scand J Clin Lab Invest. Folic acid--an innocuous means to reduce plasma homocysteine.*48(3):215-21. May 1988.
106. Meiklejohn DJ, Vickers MA, Dijkhuisen R, Greaves M. Plasma homocysteine concentrations in the acute and convalescent periods of atherothrombotic stroke. *Stroke. Jan*;32(1):57-62. 2001.
107. Israelsson B, Brattstrom L E, Hultberg, B, L. Homocysteine and myocardial infarction. *Atherosclerosis*;71(2-3):227-33. 1988.

EKLER**EK 1 : HASTA BİLGİ FORMU**

ADI SOYADI		CİNSİYETİ	E	K	Yaşı	
BAŞVURU TARİHİ/SAATİ		PROTOKOLÜ			Hastalığın oluş saati	
VİTALLERİ	TA:	NABİZ:	ATEŞ:	SS:	PO:	
ŞİKAYETİ HİKAYESİ						
EK HASTALIĞI						
KULLANDIĞI İLAÇLAR						
ALİŞKANLIKLARI	SİGARA:	ALKOL:	DİĞER:			
ÖZGEÇMİŞİ						
SOYGEÇMİŞİ						
FİZİK MUAYENE						
BEYİN BT / MRI SONUCU	ACİLDEKİ: KONTROLÜ					
DİĞER TETKİK VE SONUÇLAR						
HOMOSİSTEİN SEVİYESİ	ACİLDEKİ:		GKS: E... M... V			
SONUÇ:	TABURCU	EX	YATIŞ	YATTIĞI KLİNİKTEKİ SONUCU: TABURCU EX		
MODİFİYE RANKİN SCALASI (MRS)	0. HİÇ BİR SAKATLIK YOK 1. BELİRGİN BİR SAKATLIK YOK (GÜNLÜK YAŞAMIN TÜM OLAĞAN İŞLERİNİ YAPABİLİR) 2. ILIMLI SAKATLI (BAZI AKTİVİTELERİNİ YAPMAMAK FAKAT YARDIMSIZ KENDİ İŞLERİNİ YÜRÜTEBİLMEK) 3. ORTA DERECEDE SAKATLIK (BAZEN YARDIMA GEREK DUYSUN YARDIMSIZ YÜRÜYE BİLMEK) 4. ORTA DERECEDE AĞIR SAKATLIK (YARDIMSIZ YÜRÜYEMEMEK VÜCUT GEREKSİNİMLERİNİ BECEREMEMEK) 5. AĞIR SAKATLIK (YATAĞA BAĞIMLI) 6. ÖLÜM TOPLAM PUAN:					

EK 2. HASTA ONAY FORMU

AKUT SEREBRAL İNFARKTLI HASTALARDA AKUT FAZDA PLAMA HOMOSİSTEİN DÜZEYİ İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAY FORMU:

“Bu çalışmaya katılmak için karar vermeden önce sizi bilgilendirecek olan bu belgeyi incelemeniz önemlidir. Yine de konuya ilişkin sorunuz olduğu takdirde lütfen doktorunuzla görüşmekten çekinmeyiniz.

Çalışmamızda amacımız, Isparta ve çevresinden acil servisimize başvuran Akut serebral infarktli (stroklı: inmeli) hastalarda plazma homosistein düzeylerinin akut ataklar üzerine etkisini değerlendirmektir. Hastanızdan(veya sizden) alınan kan örneğinden plazma homosistein seviyesi ölçülecektir. Homosistein inmeli hastalarda değiştirilebilir bir risk faktörüdür.

Eğer bu çalışmada yer almak istemiyorsanız; bunu belirtmeniz yeterlidir. Bu çalışma hastanızın tedavisini etkilemeyecektir. Çalışmaya katılmaya karar verirsiniz, istediğiniz zamanda çekilmeye hakkınız vardır. Gönüllünün uygulama sırasında karşılaşılabileceği rahatsızlıklar ve risk yoktur. Gönüllünün kendi rızasına bakılmaksızın, araştırmacı tarafından araştırma harici bırakılabileceksiniz.

Çalışmanın yürütülmesi sırasında endişelendiğiniz herhangi bir konu hakkında bir sorunuz olursa lütfen doktorunuza başvurmadan çekinmeyiniz.

Çalışmaya katılmaya karar verirsiniz; kimliğinizin saklı kalması koşuluyla bu araştırmadan elde edilen bilgi ve bulguların, istendiğinde ilgili makamlara verilebileceğini ve yayınlanabileceğini, araştırmaya katılmaktan ötürü size bir bedel ödenmeyeceğini ve herhangi bir ücret talebinde bulunmayacağınıza önceden kabul etmek durumundasınız.”

Yukarıda gönüllü araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın /Yakınının Adı, soyadı:

İmzası:

Adresi:

Araştırma sorumlu doktoru:

Ar. Gör. Dr. Halil BEYDİLLİ İŞ TEL:2112717

Ev tel: 0-246-2274294 e-mail:hbeydilli@hotmail.com

Rıza alınma işleminde başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin;

Adı-soyadı:

İmzası: