

İskemik İnmeli Hastalarda Plazma Homosistein Düzeyleri

Plasma Homocysteine Levels in Patients with Ischemic Stroke

<sup>1</sup>Halil Beydilli, <sup>2</sup>Mustafa Yılmaz, <sup>3</sup>Önder Tomruk, <sup>3</sup>N. Gökben Çetin, <sup>4</sup>Ülkü Ergene

<sup>1</sup>Muğla Sıtkı Koçman  
Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Acil Tıp AD.

<sup>2</sup>Muğla Sıtkı Koçman  
Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nöroloji AD.

<sup>3</sup>Süleyman Demirel  
Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Acil Tıp AD.

<sup>4</sup>Manisa Celal Bayar  
Üniversitesi Tıp Fak.  
Hematoloji AD.

**Yazışma Adresi:**

**Yrd. Doç. Dr. Halil  
Beydilli**

Muğla Sıtkı Koçman  
Üniversitesi, Acil Tıp  
Anabilim Dalı, Muğla

Tel: +902522114835

e-mail:

halilbeydilli@mu.edu.tr

**Özet**

**Amaç:** İnme; iskemik ve hemorajik olarak başlıca iki alt gruba ayrılır. İskemik inme daha sık görülür. İskemik inme ile homosistein düzeyleri arasındaki ilişki bilinmektedir ve çalışılmaktadır. Bu çalışma; iskemik inmeli hastalarda homosistein (Hcy) düzeylerinin ve diğer biyokimyasal parametrelerin kontrol grubuyla karşılaştırılmasını amaçlamaktadır.

**Yöntemler:** Bu çalışmaya Süleyman Demirel Üniversitesi Acil bölümüne başvuran 32 akut iskemik İnmeli hasta ve 30 sağlıklı kontrol alındı. Serum Hcy düzeylerine ve çeşitli biyokimyasal parametrelere bakıldı. İskemik inmeli hastaların klinik durumları ve Hcy düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldı ve kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Bizim sonuçlarımız İskemik inmeli hastalarda diyabet (DM) ve Hipertansiyonu (HT) olanlarda serum Hcy düzeyinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Yüksek Hcy düzeyi ile mortalite arasında bir ilişki gözlemlenmedi.

**Sonuç:** Hcy; DM ve HT si olanlarda iskemik inme oluşumunda daha fazla risk taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** İskemik İnme, homosistein, prognoz

## Abstract

**Objective:** Stroke is classified divided into subtypes: Ischemic stroke (IS) and intracerebral hemorrhage (ICH) . *IS* is more commonly than ICH. The relationship between homocysteine (Hcy) levels and IS has been investigated. The aim of the present study is to investigate changes in serum Hcy levels and other biochemical parameters in IS patients are relative to controls.

**Materials and Methods:** The study population consisted of 32 patients with acut *IS* who were admitted to the Emergency department of Süleyman Demirel University and 30 healthy control subjects. Serum homocysteine levels and various biochemical parameters were determined. We investigate the relationship between Hcy levels and clinical features in IS patients and controls.

**Results:** Our data showed that elevated serum Hcy levels are higher in patients with diabetes mellitus (DM) and hypertension (HT ) (p=0,013 ve p=0,005 ). We did not observe significant association between elevated plasma homocysteine levels and mortality in IS patient (p=0,491).

**Conclusion:** Hcy is more at a risk factor of developing stroke in patients with DM and HT.

**Key words:** ischemic stroke, homocysteine, prognose

## Giriş

İnme; dünya çapında önemli bir sağlık problemidir ve en sık görülen ölüm nedenlerindedir(1).Yaşla birlikte görülme sıklığı artar, insidansı 75 yaş üzeri %2 ye kadar çıkmaktadır(2). İnme; iskemik ve hemorajik olarak iki alt gruba ayrılır. İnmelerin %80-85 ini iskemik inmelere oluşturur ki bizim de Isparta ve Antakya ilinde yaptığımız iki farklı çalışmadaki bulgularımız da benzerdir (3,4). İskemik inme etyolojisinde hipertansiyon, sigara, diyabet gibi kesinleşmiş risk faktörleriyle birlikte hiperhomosistinemi, alkol kullanımı ve uyku apnesi gibi kesin olmayan risk faktörleri de suçlanmaktadır (1,2).

Homosistein (Hcy), diyetdeki aminoasitlerden metiyoninin demetile bir ürünüdür. Homosistein ile ilişkili aterosklerotik olaylar; endotel hasarı, bunu takip eden trombosit aktivasyonu ve trombüs formasyonu ile ilişkili gibi gözükmektedir. Yüksek Hcy düzeyleri genetik olarak kalıtılan hastalıklar sonucu ortaya çıkabileceği gibi beslenme ile yetersiz alım ya da metabolizmasında rol oynayan maddelerin eksikliği sonucu da gelişebilir (5,6). Hipotiroidizm, böbrek fonksiyon bozukluğu, sistemik lupus eritematozus, nikotinik asit, teofilin, metotreksat ve L-Dopa gibi ilaç tedavileri sırasında yüksek homosistein düzeyleri saptanabilir (7,8).

Şiddetli hiperhomosisteineminin (>100 µmol/L) arterioskleroz ve serebraltromboemboli nedeni, orta hiperhomosisteineminin (30-100 µmol/L) ise vasküler risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (9). Yapılan çalışmaların içinde iskemik inmenin ilk 24 saatinde Hcy düzeyleri incelenenler az sayıdadır. Bu çalışmanın amacı; iskemik inmeli hastaların akut döneminde değiştirilebilir bir risk faktörü olan homosisteinin düzeyine bakarak, sağlıklı bireylerle ve diğer biyokimyasal parametrelerle homosistein arasındaki korelasyonu araştırmaktır.

### **Gereç ve Yöntem**

Çalışmaya; Süleyman Demirel Üniversitesi (SDÜ) Tıp Fakültesi Acil Servisinde iskemik inme ön tanısı konulan, daha sonra da klinik ve radyolojik olarak bu tanı kesinleştirilen 32 hasta ve 30 sağlıklı kontrol alındı. Kontrol grubuna nörolojik defisitleri olmayan, homosistein düzeyini etkileyecek bir ilaç kullanmayan sağlıklı bireyler alındı. Hastaların 21'i kadın (%65,6), 11'i (%34,4) erkek olup, yaş ortalamaları 66,68±14,33 (36-91) yıl idi. Kontrol grubunun ise 20'si kadın (%66,7), 10'u erkek (%33,3) yaş ortalamaları 61,46±12,87 (34-85) yıl idi. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0,05) (Tablo 1). Hastaların öz geçmişlerinde diabetes mellitus (DM),

hipertansiyon (HT), sigara içimi, hiperlipidemi, geçirilmiş SVO öyküsü ve kalp hastalığı (atriyal fibrilasyon, infeksiyöz endokardit, mitral stenoz, miyokard infarktüsü) gibi risk faktörleri sorgulandı. Glasgow Koma Skalası (GKS) ve Modifiye Rankin Skalası (MRS) ile değerlendirildi. Tüm hastaların plazma total homosistein seviyeleri, hematolojik ve biyokimyasal 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. Hastalardan, serum homosistein ölçümü acil servisimize başvurma anında 15 dakika dinlendirilip yatar pozisyonda 4.5 ml'lik EDTA'lı tüplere 3-4 ml kan alınarak yapıldı. Alınan kanlar 2-8 °C ısı şartları sağlanarak Heraeus 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 cihazı ve homosistein kiti (200 testlik Immulite 2000 uyumlu) kullanıldı. Ölçümler için "Chemiluminescent Enzyme Immunoassay" metoduyla çalışan Immulite 2000 Automated

Analyzers cihazı ve homosistein kiti (200 testlikİmmulite 2000 uyumlu) kullanıldı. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde parametrik olanlarda İndependet T testi, Pearson Korelasyon Testi, Ki-kare testi kullanıldı. Veriler parametrik koşulları taşımadığında ise Mann Withney-U testi, Spearman Korelasyon analizi, Kruskal Wallis testi kullanıldı.

### Bulgular

Hasta grubunda ortalama Hcy düzeyi  $15 \pm 9,83$   $\mu\text{mol/L}$ , iken kontrol grubunda  $11,11 \pm 5,19$   $\mu\text{mol/L}$  idi. Hasta grubunun Hcy düzeyi kontrol gurubuna göre yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 1). Hastaların geliş saatleri ile de Hcy düzeyleri arasında korelasyon tespit edilemedi ( $r = - 0,072$ ,  $p = 0,69$ ). Hasta grubunda hipertansiyonu veya diyabeti olanlarla olmayanlar arasında Hcy düzeyleri bakımından anlamlı bir fark varken ( $p = 0,013$  ve  $p = 0,005$ ). ileri yaş, kalp

hastalığı, hiperlipidemi, sigara ve tekrarlayan inme gibi diğer iskemik inme risk faktörleri ile Hcy arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). 65 yaş üstü hastalarda hiperhomosisteinemi oranı %35,1 ( $n = 11$ ), 65 yaş altı grupta hiperhomosisteinemi oranı %6,4 ( $n = 2$ ) bulundu ( $p = 0,185$ ). İnmeli hastaların Oxford Toplum İnme Projesi Sınıflamasına göre lezyon lokalizasyonu ile plazma Hcy düzeyleri arasında bir korelasyon saptanamadı ( $p = 0,404$ ) (Tablo 2). İnmeli hastaların, acile servise başvuru anındaki GKS ile Hcy seviyesi arasında anlamlı istatistiksel bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Yatan hastaların mortal seyredenlerle seyretmeyenlerin Hcy düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p = 0,491$ ). Hastalarda glukoz, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, total kolesterol, vitamin B12 ve folik asit seviyeleri ile Hcy seviyesi arasında bir korelasyon bulunamadı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri, homosistein seviyeleri

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
<b>Denek Sayısı</b>	32	30	
<b>Yaş ortalaması</b>	$66,68 \pm 14,3$	$61,46 \pm 12,87$	$p = 0,188^1$
<b>Kadın (yıl)</b>	$66,95 \pm 16,1$	$58,20 \pm 13,53$	
<b>Erkek yaşı(yıl)</b>	$66,18 \pm 10,8$	$68,00 \pm 8,75$	
<b>Homosistein</b>	$15,00 \pm 9,83$	$11,11 \pm 5,19$	$p = 0,253^2$
<b>Kadın</b>	$15,32 \pm 11,5$	$9,98 \pm 4,81$	$p = 0,93^1$
<b>Erkek</b>	$14,39 \pm 5,66$	$13,37 \pm 5,42$	
1=Ki-kare testi ( $p < 0,05$ ise anlamlı)			

**Tablo 2.** 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
TADİ	22	15,86±11,38	0.404*
PADİ	1	21,4±0,00	
Lİ	3	11,36±5,00	
PODİ	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

## Tartışma

Folat metabolizmasında önemli bir enzim olan Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) geninde görülen mutasyonlar, enzim inaktivasyonuna neden olarak kardiyak ve nörolojik hastalıklar için önemli bir risk faktörü olan hiperhomosisteinemi oluşmasına neden olur (10). Dikmen ve arkadaşları akut inme hastalarında risk faktörü olan homosistein düzeyine MTHFR gen polimorfizmlerinin etkisini araştırdıkları çalışmalarında inme oluşumunda C677T ve A1298C mutasyonun etkisinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (11).

İskemik inmeli olgularda hiperhomosisteinemi prevalansı %18-42 arasında bildirilmektedir (5,8,12). Çalışmamızda da hasta grubunda plazma Hcy seviyeleri yüksek bulunmuştur ve bu değerler literatürlerle uyumludur. Lindgren ve arkadaşları inmenin akut döneminde plazma Hcy düzeylerinin, kontrol grubundan farklılık göstermediğini ancak kronik dönemde anlamlı arttığını bildirmişlerdir (13). Meiklejohn ve Virginia isimli araştırmacılar da benzer sonuçlar elde etmişlerdir (14,15). Velioğlu ilk 72 saatte bakılan Hcy seviyesinin normal olduğunu bildirirken (16), Cengiz ve arkadaşları ise ilk 48 saatteki Hcy seviyesinin yüksek

olduğunu rapor etmişlerdir (17). Çalışmamızda da hasta grubunda hafif hiperhomosisteinemi gözlenmiştir (15,00  $\mu\text{mol/L}$ ) (p:0,253).

Erkeklerde ve yaşlılarda Hcy seviyelerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (15). Bizim çalışmamızda da yaş arttıkça Hcy düzeyi artmıştır. Ancak, kontrol grubunda Hcy düzeyleri kadınlarda düşükken (kadın:9,98  $\mu\text{mol/L}$ , erkek:13,37  $\mu\text{mol/L}$ ) hasta grubunda hafif yüksek olarak saptanmıştır (kadın:15,32  $\mu\text{mol/L}$ , erkek:14,39  $\mu\text{mol/L}$ ) (p:0,93). Virjina ve arkadaşları nörolojik defisitinin şiddeti ile homosistein düzeyleri arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (15). Çalışmamızda da benzer sonuca varılmıştır (p>0,05).

Artmış plazma Hcy düzeylerinin özellikle yüksek serum kolesterol düzeyleri, hipertansiyon, sigara içimi, DM gibi diğer risk faktörlerinin varlığında ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (5,8,12,15). Bizim çalışmamızda da DM ve HT li hastalarda Hcy seviyeleri anlamlı yüksek bulunmuştur.

Sık görülen ve çok araştırma yapılan bir hastalık grubunda bilinen olası risk faktörlerinden bir aminoasite bakılması, çalışmamızın literatüre yeni bir şey katmadığını düşündürebilir. Ancak, beraberinde pek çok parametre ile birlikte

değerlendirilmesi ve Hcy in akut dönemde bakılması çalışmamızın artılarından. Sonuç olarak, DM ve HT gibi inme için kesin risk faktörü taşıyanlarda Hcy takibi inmeden korunmada önem arz etmektedir ve homosistein yüksekliği olan kişilerde B12 ve folik asit verilmesi ile inme riski azaltılabilir.

### Kaynaklar

1. Markus HS .Strokegenetics. Hum Mol Genet. 2011;15:124-31.
2. Bonita R. Epidemiology of stroke. Lancet. 1992; 339:342-9.
3. Yılmaz M, Demirci S. İntraserebral kanamalı hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörler. Journal of Clinical and Experimental Investigations. 2011;2:404- 7.
4. Yılmaz M, Yılmaz N. Antakya'da İnmeyle Bağlı Mortalite. SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2012;28(3):145-7.
5. Dermirkıran MK. Homosistein ve serebral vasküler hastalıklar. Kocatepe Tıp Dergisi. 2003;1:08-13.
6. Yoo JH, Chung CS, Kang SS. Relation of plasma Homocysteine to Cerebral Infarction and Cerebral Atherosclerosis. Stroke. 1998;29:2478-83.

7. Malinow R, Andrew G. Homocysteine Diet, and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 1999; 99:178-82.
8. Temel İ, Özerol E. Homosistein metabolizma bozuklukları ve vasküler hastalıklarla ilişkisi. 2002; 9(2):149-57.
9. Martin A. Alpert. Homocysteine, atherosclerosis and thrombosis. *Southern Medical Journal*. 1999;92(9):858-65.
10. Homberger G, Linnebank M, Winter C, et al. Genomic structure and transcript variants of the human methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Eur J Hum Genet*. 2000;8:725-29.
11. Dikmen M, Gülel B, Güneş HV, Gücüyener D, Değirmenci İ, Özdemir G, Başaran A. Akut İnme Hastalarında Risk Faktörü Olan Homosistein Düzeyine MTHFR Gen Polimorfizmlerinin Etkisi. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2004;5:55-61.
12. Söğütçü T, Kaplan A. Akut koroner sendromlu hastalarda plazma homosistein düzeylerinin akut dönemde seyri. (Tıpta uzmanlık tezi) Dicle Ü. Tıp F. Diyarbakir. 2002;7-14.
13. Lindgren A, Brattström I, Norrving B, et al. Plasma Homocysteine in Acute and Convalescent Phases After Stroke. *Stroke*. 1995;26:795-802.
14. Meiklejohn DJ, Vickers MA, Dijkhuisen R, Greaves M. Plasma homocysteine concentrations in the acute and convalescent periods of atherothrombotic stroke. *Stroke*. 2001;32(1):57-62.
15. Howard VJ, Sides G, Newman GC, Cohen SN, Howard G, Malinow MR, Toole JF. Changes in plasma homocysteine in the acute phase after stroke. *Stroke*. 2002;33:473-8.
16. Velioglu Sibel K, Boz C, Arı N, Uydu Hüseyin A, Özmenoglu M. İskemik strokta akut ve subakut dönemde homosistein düzeyleri. *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi*. 2003;9:1-5.
17. Cengiz T, M.Ufuk Aluçlu, Ebru Kale, Dilek Hamdanoğulları, Zeki Akkuş, Akut Serebral İnfaktı Olgularında Serum Homosistein Düzeyi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2004;1(1):36-9.

