T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

AKUT İSKEMİK İNMELİ HASTALARDA PLAZMA HOMOSİSTEİN DÜZEYİ İLE İNME ŞİDDETİ VE İNFARKT VOLÜMÜ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Ümit Saylık

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2021

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

AKUT İSKEMİK İNMELİ HASTALARDA PLAZMA HOMOSİSTEİN DÜZEYİ İLE İNME ŞİDDETİ VE İNFARKT VOLÜMÜ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Ümit Saylık

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nevin Kuloğlu Pazarcı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, yanımda olan ve bana sabır gösteren değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Nevin PAZARCI'ya ve Sayın Prof. Dr. Ayşe Destînâ YALÇIN'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Özellikle bu tezin belirlenmesi aşamasında önerilerini ve desteğini esirgemeyen kliniğimizin eski çalışanı Sayın Uzm. Dr. Ülker ANADOL KELLECİ'ye teşekkür ederim.

Kliniğimiz başasistanlarından Sayın Doç. Dr. Reyhan SÜRMELİ ve idari şefimiz Sayın Uzm. Dr. Yunus DİLER başta olmak üzere uzmanlık eğitimim boyunca yardım, bilgi ve tecrübeleri ile bana sürekli destek olan tüm uzman doktor arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca yardımını hiç esirgemeyen sevgili asistan doktor arkadaşlarıma, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum kliniğimiz hemşire ve personeline, tezimde verilerini kullanmama izin veren tüm hastalarıma ve inme volümlerinin ölçülmesi konusunda bana yardım eden hastanemiz Radyoloji teknisyeni Cengizhan CAVLI'ya teşekkür ederim.

Son olarak hayatımın en büyük destekçileri, huzurumun kaynağı sevgili babam ve anneme tüm asistanlık sürem boyunca yanımda oldukları için en derin saygı ve minnetlerimi sunuyorum.

Dr. Ümit SAYLIK

İstanbul – 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR iii
TABLO LİSTESİ iv
ŞEKİL LİSTESİ v
ÖZET vi
ABSTRACT viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. İNMENİN TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ 2
2.2. İSKEMİK İNMENİN SINIFLAMASI VE ETYOLOJİSİ 3
2.2.1. TOAST Sınıflaması 3
2.2.2. Büyük Damar Oklüzyonu 4
2.2.3. Küçük Damar Oklüzyonu 4
2.2.4. Kardiyoembolizm 4
2.2.5. Sebebi Belirlenmiş Diğer İnmeler 5
2.2.6. Sebebi Belirlenemeyen İnmeler 5
2.3. İSKEMİK İNMENİN RİSK FAKTÖRLERİ 6
2.4. İSKEMİK İNMENİN PATOFİZYOLOJİSİ 7
2.4.1. Ateroskleroz 7
2.5. HOMOSİSTEİN VE İNME İLİŞKİSİ 8
2.6. HOMOSİSTEİN METABOLİZMASINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER 12
3. GEREÇ VE YÖNTEM 15
3.1. HASTALAR 15
3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri 15
3.1.2. Dışlama Kriterleri 15
3.2. HOMOSİSTEİN, İNME ŞİDDETİ VE İNFARKT VOLÜMÜ 16
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME 17
4. BULGULAR 18
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 26
6. KAYNAKLAR 31

KISALTMALAR

AF : Atrial Fibrilasyon
ASA : Asetilsalisilik Asit
BT : Bilgisayarlı tomografi
CRP : C Reaktif Protein
CCS-TOAST : (Causative Classification System-TOAST
DM : Diabetes Mellitus
HT : Hipertansiyon
EF : Ejeksiyon fraksiyonu
HOMO : Homosistein
ISK : İntraserebral Kanama
KAH : Koroner Arter Hastalığı
LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein
MI : Miyokard Enfarktüsü
MTHFR : Metilentetrahidrofolat Redüktaz
NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale
OUAS : Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
SA : Sol Atrium
SAK : Subaraknoid Kanama
SKB : Sistolik Kan Basıncı
SS : Standart Sapma
SSS : Santral Sinir Sistemi
SVH : Serebrovasküler Hastalık
TIA : Geçici İskemik Atak
TOAST : Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TTE/TÖE : Transtorasik/Transözafagial Ekokardiyografi
TPA : Doku Plazminojen Aktivatörü
YOAK : Yeni Oral Antikoagülan

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Akut İskemik İnmede 1993 TOAST Sınıflaması 3
Tablo 2: Kardiyoembolilerin gruplandırılması 5
Tablo 3: Değişkenlere İlişkin Frekans Dağılım Tablosu 18
Tablo 4: Yaş Değerlerine İlişkin Frekans Dağılım Tablosu 19
Tablo 5: Ölçüm Değerlerine İlişkin Frekans Dağılım Tablosu.....20
Tablo 6: Ölçüm Değerlerinin Normallik Testi Sonucu.....20
Tablo 7: Homosistein ile Volüm Değerleri Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon Testi Sonucu 21
Tablo 8: Ölçüm Değerleri Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon Testi Sonucu 21
Tablo 9: Volum ve Homosistein Değerlerine Göre BT Anjiyo Durumlarının Karşılaştırılması 23
Tablo 10: Homosistein Değerlerine Göre Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması.....23
Tablo 11: Volüm ve Homosistein Değerlerine Göre Etiyoloji Durumlarının Karşılaştırılması 24
Tablo 12: NIHSS Değerleriyle Homosistein-Volüm Değerleri Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon Testi Sonucu 24

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Homosistein Döngüsü 13

ÖZET

AMAÇ

İnme, dünya genelinde önemli bir mortalite ve disabilite nedenidir. İnme geçiren hastanın bakımı, rehabilitasyonu, komplikasyonlarının yönetimi ve psikiyatrik yükü düşünüldüğünde önlenebilirliğinin önemini arttırmaktadır. Birçok önemli çalışmanın sonucuna göre homosistein inme için bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir.

Bu çalışma inme geçiren hastaların, erken dönem kan homosistein seviyesinin inme şiddeti ve infarkt volümü ile ilişkisini incelemeyi hedeflemiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma prospektif olarak Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği ve Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesine yatırılan hastalar içinden uygun olanlar dahil edilerek yapılmıştır. Homosistein seviyesini yükselteceği düşünülen özellik taşıyan hastalar hariç tutulmuştur. İnmeye bağlı homosistein yüksekliği erken dönemde kan alınarak aşılmaya çalışılmıştır. İnme volümünü ve inme şiddetini etkileyebilen girişimsel tedavileri alan hastalar da hariç tutulmuştur. İnme şiddetinin ölçeği olarak NIHSS kullanmış olup aynı klinisyen tarafından hesaplanmıştır. İnme volümü radyolog tarafından ölçülmüş ve gerekli doğrulamalar yapılmıştır. Uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak homosistein ve diğer bakılan kan parametreleri ile inmenin şiddeti ve enfarktüs volümünün ilişkisi incelenmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda homosistein değerleri ile volüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ve bu ilişki pozitif yöndedir. CRP değerleri ve enfarktüs volümü arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuştur. CRP değerleri arttıkça enfarktüs volümlerinin arttığı gözlemlenmiştir. NIHSS değerleri ile volüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Aralarındaki ilişki pozitif yönlü olup NIHSS değerleri arttıkça volüm değerleri de artmaktadır. NIHSS değerleri ile homosistein değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki

bulunmuştur. Aralarındaki ilişki pozitif yönlü olup NIHSS değerleri arttıkça homosistein değerleri de artmaktadır.

SONUÇ

Çalışmamızda elde edilen veriler toplu olarak değerlendirildiğinde inme volümü ve şiddeti ile homosistein seviyeleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu görülmüştür. İskemik inme için risk oluşturan diğer durumlar ile benzer bir korelasyon saptanamamıştır. Sonuç olarak bu çalışmada hiperhomosisteineminin iskemik inme için hem bağımsız bir risk faktörü olduğu, hem de hücresel hasarda artışa yol açarak infarkt volümü ve inme şiddetini arttırdığı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Homosistein, akut iskemik inme, enfarkt volümü, NIHSS

ABSTRACT

AİM

Stroke is an important cause of mortality and disability worldwide. Considering the care, rehabilitation, management of complications and psychiatric burden of the stroke patient, the importance of preventability increases. According to the results of many important studies, homocysteine has been evaluated as a risk factor for stroke.

This study aimed to examine the relationship of early blood homocysteine level with stroke severity and infarct volume in stroke patients.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted prospectively and by including the appropriate patients among the patients who were hospitalized in the Neurology Clinic and Neurology Intensive Care Unit of Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Patients with features thought to increase pre-stroke homocysteine levels were excluded. Stroke-related homocysteine elevation was exceeded by early blood sampling. Patients receiving interventional treatments that may affect stroke volume and stroke severity were also excluded. We used the NIHSS as the scale of stroke severity and was calculated by the same person. Stroke volume was measured by the radiologist and necessary verifications were made. By using appropriate statistical methods, the relationship between homocysteine and other blood parameters and the severity of stroke and infarct volume was analyzed.

RESULTS

In our study, a statistically significant relationship was found between homocysteine levels and volume values, and this relationship is positive. A significant relationship was also found between C-reactive protein (CRP) values and infarct volume. It was observed that infarct volumes increased as CRP values increased. A statistically significant correlation was found between National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) values and Volume values. The relationship between them is positive and as the NIHSS values increase, the volume values also increase. A statistically significant correlation was found between NIHSS

values and homocysteine values. The relationship between them is positive and as NIHSS values increase, homocysteine values increase as well.

CONCLUSION

When the data obtained in our study are evaluated collectively, it is seen that there is a positive correlation between stroke volume and severity and homocysteine levels. No similar correlation was found with other conditions that pose a risk for ischemic stroke. In conclusion, this study found that hyperhomocysteinemia is an independent risk factor for ischemic stroke. Hyperhomocysteinemia may lead to an enhancement of infarction volume and stroke severity due to cell demage.

Keywords: Homocysteine, Acute Ischemic Stroke, Infarct volume, NIHSS

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnme, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "vasküler bir nedene bağlı olan, ani başlangıçlı ve hızlı gelişim gösteren, 24 saat ya da daha uzun süreli, ölüme de yol açabilen, fokal (veya global) serebral fonksiyon bozukluğu" olarak tanımlanmıştır [1]. Serebrovasküler hastalık etiyolojik olarak iskemik ve hemorajik olmak üzere iki ana kategoride gruplandırılır [2]. Tüm dünya genelinde inme ikinci, gelişmiş ve iyi koruyucu hekimlik hizmetinin verilebildiği ülkelerde ise üçüncü en sık mortalite ve sakatlık (disabilite) nedenidir [3]. Bu nedenle inme sonrası bakım, rehabilitasyon, komplikasyonların tedavisi ve psikiyatrik yükü düşünüldüğünde koruyucu tedavinin önemi artmaktadır.

İskemik inmede değiştirilemez risk faktörleri içerisinde yaş, cinsiyet, ırk ve genetik faktörler bulunmaktayken değişitirilebilir risk faktörleri içerisinde hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara ve alkol tüketimi, kardiyak nedenler, diyet, abdominal obezite, metabolik sendrom, dislipidemi, fiziksel inaktivite, inflamasyon ve enfeksiyonlar, böbrek hastalıkları, asemptomatik karotis stenozu, uykuda solunum bozuklukları, hava kirliliği, psikososyal faktörler bulunmaktadır [4].

İnmenin risk faktörleri içinde homosistein son yıllarda önem kazanmıştır. Kan homosistein yüksekliği kardiyak ve nörolojik hastalıklar ile ilişkili bulunmakla birlikte, diğer değiştirilebilir risk faktörlerinin (hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara içiciliği ve diyabetes mellitus) aksine, kan düzeyini düşürmekle riskin azaltılması net olarak gösterilmemiştir [5]. Bu nedenle homosisteinin risk faktörü olması durumu bir tartışma konusu olmuştur.

Bu çalışmada Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniğine "akut iskemik inme" tanısı ile yatan hastalarda ilk 24 saat içerisinde bakılan serum homosistein düzeyleri ile infarkt volümleri ve inme şiddetleri arasındaki ilişkiye bakılarak, homosistein ve inme ilişkisi değerlendirilmek istenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNMENİN TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

İnme prevalansı Amerika'da %2,7 olarak bildirilmiştir. İnme prevalansı her iki cinste de yaşla birlikte artış göstermektedir. Amerika'da her yıl 795000 kişi inme ile ilk defa (610000 kişi) veya tekrarlayan inme olarak (185000 kişi) karşılaşmaktadır. Bütün inmelerin %87'si iskemik, %10'u hemorajik ve %3'ü ise subaraknoid hemorajiye bağlı inmedir [3].

Küresel anlamda iskemi nedenli inme insidansı %68, subaraknoid kanama (SAK) ve intraserebral kanamanın birlikte neden olduğu hemorajik inme insidansı %32 olarak belirlenmiş olup hemorajik inme insidansındaki görece yüksekliğin, düşük ve orta gelirli ülkelerdeki hemorajik inme fazlalığı ile ilişkili olarak değerlendirilir [6]. Serebrovasküler hastalıklar Doğu Avrupa, Orta Asya ve doğu Afrika ülkelerinde daha yaygındır. Dünya genelinde 2010'da 11,6 milyon iskemik inme ve 5,3 milyon hemorajik inme olduğu ve bunların %63 -80'inin düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşadığı bildirilmektedir[7,8,9].

"Ulusal hastalık yükü çalışması sonuçları ve çözüm önerileri" başlığıyla 2017 yılında yayınlanan ulusal verilere göre Türkiye'de inme insidansı 177/100.000 ve prevalansı 254/100.000'tür. Başka bir deyişle ülkemizde her yıl ortalama 132.000 yeni inme olgusuna rastlanmakta olup, inme ve komplikasyonları ile yaşamaya devam etmekte olan ortalama 191.000 kişi olduğu düşünülmektedir [7]. Bu nedenle serebrovasküler hastalıklarının oluşturduğu global inme yükü de önem taşımaktadır. Bir maluliyet ölçütü olarak değerlendirilen DALY (Disability-Adjusted Life Years; Engelliliğe Ayarlanmış Yaşam Yılları) kavramı son yıllarda öne çıkmaktadır. Bu kavram, ölümle sonuçlanmasından bağımsız olarak hastalık nedeniyle kaybedilen yılları göstermektedir. Sağlıklı yaşam yıllarının kaybına bağlı olarak inmenin global yükü artmaktadır. Türkiye'de inme ikinci en sık ölüm nedenidir ve DALY kayıplarında diğer bütün hastalıklar içinde üçüncü sırada yer almaktadır[8,9].

Yaş artışı ile beraber inme prevalansı da artmaktadır. 65 yaş üstü iskemik inme-hemorajik inme oranı 65 yaş altına göre daha yüksek bulunmaktadır [9,6]. Bunun yanında 20-64 yaş arası populasyonda da kötü yaşam tarzı nedeniyle obezite, hipertansiyon, diyabet gibi hastalıkların oranında artış olduğu ve bunun sonucu

olarak insidans, prevalans, ve DALY kayıplarında artış olduğu saptanmış olup hemorajik inmeye bağlı ölüm oranları iskemik inmeye kıyasla daha yüksek bulunmaktadır [10]. İnme insidansı yaşla beraber düzenli olarak artmaktadır. Yaş grupları baz alınarak yapılan araştırmalarda yıllık inme insidansı: 35-44 yaş grubunda 30-120/100.000 kişi-yıl, 65-75 yaş aralığında ise 670-970/100.000 kişi-yıl olarak kaydedilmektedir [11].

2.2. İSKEMİK İNMENİN SINIFLAMASI VE ETYOLOJİSİ

2.2.1.TOAST Sınıflaması

TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflaması iskemik inme için 1990'lı yılların başında tanımlanmış olup geniş bir yelpazede kullanım alanı bulmuştur. TOAST sınıflaması için aynı zamanda gözlemciler arasında da iyi bir konsensus sağlanabilmiştir [12]. İlgili sınıflama, iskemik inmeyi ana patofizyolojik mekanizmalarına göre sınıflamaya çalışmıştır. Hastaları klinik özellikleri, yardımcı nöro-görüntülemeleri, damarsal görüntülemeleri, kardiyak incelemeleri ve laboratuvar bulgularını göz önünde bulundurarak iskemik inmeyi beş gruba ayırmıştır (Tablo 1) [12]. İlerleyen görüntüleme teknikleri, değerlendirme teknolojileri ve araştırmalar beraberinde inme kaynağının tespiti konusunda isabeti arttırmıştır. Ancak eğer kurallar katı bir şekilde uygulanırsa "sebebi belirlenemeyen inmeler'' kategorisinin oranı artacaktır. Bu nedenle kanıta dayalı olarak TOAST sınıflaması SSS-TOAST (Stop stroke study TOAST) olarak modifiye edilmiştir [13]. SSS-TOAST sınıflaması her grubu kendi içinde etyoloji araştırması tetkiklerinin ağırlığına göre "kesin", "kuvvetle muhtemel", "muhtemel" olarak 3 ayrı alt gruba ayırmıştır. Sonrasında da bu sınıflama CCS-TOAST (Causative Classification System-TOAST) olarak daha sade ve ileri bir formata konulmuştur. [14].

Tablo 1: Akut İskemik İnmede 1993 TOAST Sınıflaması

Büyük Damar Aterosklerozu
Kardiyoembolizm
Küçük Arter Oklüzyonu
Sebebi Belirlenmiş Diğer inmeler
Sebebi Belirlenemeyen İnmeler

2.2.2. Büyük Damar Oklüzyonu

Büyük damar oklüzyonu ile kastedilen ekstrakraniyal yerleşimli ana ve internal karotis arterler, vertebral arterler ve intrakranial yerleşimli olarak da willis poligonu ve proksimalinde bulunan arterlerdeki oklüzyondur. Ekstrakranial büyük damar oklüzyonu yapabilecek nedenler, aterosklerozis, diseksiyon, fibromusküler displazi, takayasu ve temporal arterit iken; intrakraniyal büyük damar oklüzyonu için, aterosklerozis, diseksiyon, vaskülit, non-inflamatuar vaskülopati, moyamoya sendromu ve vazokonstrüksiyon sayılabilir.

2.2.3. Küçük Damar Oklüzyonu

Küçük damar ile kastedilen internal kapsül, bazal ganglionlar, talamus ve pons gibi derin yapıları besleyen, distal vertebral arterler, baziller arter, orta serebral arter ve willis poligonunu oluşturan arterlerden dik açıyla çıkan penetran arterlerdir. Hipertansiyona sekonder damar duvarının media tabakasının hipertrofiye olması ve arter duvarında lipitle karışmış bir hyaloid materyalin birikmesi olarak tariflenen "lipohyalinozis" en sık suçlanan neden olarak bilinir. Bunun yanında büyük damarlardaki plaklar da bu küçük penetran arterlerin ayrıldıkları yeri kapatarak veya daraltarak mikroateromlar vasıtasıyla küçük damar tıkanıklığı yapabilirler [15].

2.2.4. Kardiyoembolizm

Kardiyoembolizimde, arteriyel oklüzyonun sebebi kalpten kaynaklanan embolilerdir. Kardiyoembolik inme, genellikle aniden ortaya çıkan ve birden fazla damar alanına uyan iskemilerdir. Bazen klinik açıdan dalgalanma gösterebilir. Emboli tamamen lizise uğrayabilir veya dağılabilir ve böyle bir durumda klinik tamamen normale dönebilir. Kardiyoembolik inme kuvvetle kardiyak kökenli olduğu düşünülenler, kardiyak kökenli olması muhtemel olanlar ve transtorasik/transözafagial ekokardiyografi (TTE/TÖE) ile çıkan aorta kökenli olanlar olarak gruplandırılır (Tablo 2)[13,14,16].

Tablo 2: Kardiyoembolilerin gruplandırılması

Kuvvetle Kardiyak Kökenliler	**Muhtemel Kardiyak Kökenliler**
Atriyal fibrilasyon	Mitral anüler kalsifikasyon
Paroksismal atriyal fibrilasyon	Patent foramen ovale
Sol atriyal/ventriküler trombüs	Atrial septal anevrizma
Hasta sinüs sendromu	Trombüsün eşlik etmediği sol ventriküler anevrizma
Atrial flatter	Sol atriyal spontan eko kontrast
Miyokard infarktüsü(MI) (son 1 ayda)	Konjestif kalp yetmezliği (EF<%30)
Mitral stenoz veya romatizmal kapak	Apikal akinezi
Biyoprostetik veya mekanik kapak	Kardiyak duvar hipokinezi/akinezi v.s
Kronik MI ile birlikte EF<28	Hipertrofik kardiyomiyopati
Dilate kardiyomiyopatili düşük EF	Sol ventrikül hipertrofisi
Nonbakteriyel trombotik endokardit	Sol ventrikül hipertrabekülasyon
İnfektif endokardit	Atriyal kardiyopati(geniş/disfonksiyon)
Papiller fibroelastom	
Atriyal miksoma	

2.2.5. Sebebi Belirlenmiş Diğer İnmeler

Diseksiyon, endokardit veya antitrombin faktör 3 eksikliği gibi hiperkoagülabilite nedenlerinin sonucu olarak ortaya çıkan iskemik inme durumları için tanımlanmıştır. Her bir etyolojik hastalığa özel tanı yöntemleri kullanılarak tanıya varılır. Trombüsün neden olduğu büyük damar ve küçük damar hastalıkları ile embolinin neden olduğu kardiyoembolizm ekarte edilmelidir.

2.2.6. Sebebi Belirlenemeyen İnmeler

Bu kategori tüm araştırmalara rağmen nedeni belirlenemeyen veya birden çok nedenin aynı anda bulunduğu inmeler için kullanılır. Yani semptomatik tarafta %50'nin üzeri darlığı olup atriyal fibrilasyonu olan hasta da, yapılan tüm etyoloji

araştırmalarına ragmen net bir neden bulunamayan hasta da bu kategoridedir ve yaygın bir şekilde "Kriptojenik inme" olarak bilinir.

2.3. İSKEMİK İNMENİN RİSK FAKTÖRLERİ

Hipertansiyon için diyabetes mellitus (DM) tanısı olan hastalarda kan basıncı (KB) 120/80 mmHg'nin, 60 yaş üstü hastalarda ise KB 100/90 mmHg'nin altında olacak şekilde hedeflenmelidir [17]. İskemik inme için DM, prediyabet, metabolik sendrom, hiperglisemi ve hiperinsülinemi ayrı ayrı bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilir [18]. Sigara tüm yaş grupları için içilen miktarla doğru orantılı olarak inme riskinde bağımsız bir risk faktörüdür [4]. Alkol tüketimi için ayda ortalama 30 kadeh (günde kadınlarda 1 kadeh, erkeklerde 1-2 kadeh) tüketmek iskemik inmeden koruyucu etki yapar ve bu dozun üstünde alkol tüketimi iskemik inme riskini artırır [4]. Diyet açısından sebze, meyve ve balık tüketiminin ön planda olduğu akdeniz tipi beslenme koruyucu etki gösterirken; kızartmalar, kırmızı et, yumurta, hamurlu ve tuzlu besinler inme riskini artırır [4]. Neredeyse tüm geniş çaplı çalışmalar low density lipoprotein (LDL) düzeyinin inme riski ile doğru orantılı olduğu sonucuna varmıştır [19]. On farklı prospektif çalışmanın sistemik derlemesinde her 10 mg/dl lik HDL artışının iskemik inme riskini %11 ila %15 arasında azalttığı bulunmuştur [19]. Fiziksel inaktivite inme insidansı ve inmeye bağlı ölüm oranlarını arttıran faktörlerdendir. Fiziksel aktivite olarak haftalık minimum 4 saat süre ile düzenli ve tempolu yürüyüş, bisiklete binme, bahçe işleri gibi aktiviteler tanımlanır [20]. Atriyal fibrilasyon (AF) başta olmak üzere Miyokard infarktüsü (MI), angina, koroner revaskülarizasyon iskemik inme için kardiyak risk faktörü olarak kabul edilir [19,20].

İnme için sayılan tüm risk faktörlerinin (kardiyak risk faktörleri hariç) ateroskleroza ve lipohyalinozise yol açtığı bilinir. İnmenin gelişimine kadar geçen süreç, kollateral dolaşımın sağlayabildiği destek etkilenen infarkt alanının volümünü belirleyen ana faktörlerdendir. Yani yavaş gelişen bir büyük damar oklüzyonu yeterli kollateral dolaşım gelişmesine imkan vererek beklenenden çok daha küçük bir alanda infarkt ile sonuçlanabilir. Bunun neticesinde her risk faktörü için infarkt volümü ve inme şiddeti açısından çeşitlilik beklenen bir sonuçtur.

Homosistein yüksekliği hem kardiyovasküler hem de serebrovasküler hastalıklar için risk faktörüdür. Japon kadın ve erkekler arasında yapılan bir

çalışmada serum homosistein yüksekliğinin daha spesifik olarak iskemik inmeler ve laküner inmeler için olmakla birlikte tüm inmeler için risk faktörü olduğu görülmüştür [21]. Buna karşılık birçok klinik çalışmada homosistein seviyesini düşüren vitaminlerin inmede ikincil koruma açısından faydası gösterilememiştir [22]. Bununla birlikte, gıda kaynaklarının tek başına optimal homosistein metabolizmasını sürdürmek için gerekli besin seviyelerini tutarlı bir şekilde sağlayamayacağı artık yaygın olarak kabul görmüştür[23].

2.4. İSKEMİK İNMENİN PATOFİZYOLOJİSİ

Serebral iskeminin patofizyolojisinde vasküler otoregülasyonun bozulduğu, nöronal disfonksiyonun geliştiği ve membran pompalarının çalışamaz hale geldiği üç kritik eşik önemli role sahiptir [24]. Serebral kan miktarının ayarlanabilmesi için iki önemli otoregülasyon mekanizması mevcuttur. Bunlar arteriyel vazodilatasyon/ vazokonstrüksiyon ve oksijen ekstraksiyon fraksiyonunun artışıdır. İskeminin ortasında membran pompalarının etkilendiği çekirdek (cor) adı verilen bir bölgenin çevresinde henüz membran pompa disfonksiyonlarının gelişmediği ama nöronal disfonksiyonun olduğu "penumbra" bölgesi oluşur. Penumbra dokusunun canlılığını sürdürebilmesi için kollateral dolaşım, kanın oksijenlenmesi ve hipoperfüzyon süresi esastır. Çünkü hipoperfüzyon anaerobik solunumu aktifleştirir ve laktik asidoz artarak bir süre sonra penumbra dokusunun infarktına neden olur [24].

Hücresel düzeyde adenozin trifosfat azalır, bu durum membran pompalarının çalışmasını etkileyerek sodyum, potasyum ve kalsiyum iyon konsantrasyonlarının hassas dengesini bozar. Hücre içinde kalsiyum artar. Aynı zamanda iskemi sinaps aralığında glutamat ve eksitatör nörotransmitterlerin artışını indükler. Glutamat hücre içinde biriken kalsiyumu daha da arttırarak ve iyon kanallarını açarak iyon dengesinin bozulmasını hızlandırır. Bu durum hücresel düzeyde laktat artışına ve asidoza neden olur. Asidoz serbest oksijen radikallerini arttırır ve hücre ölümüne katkıda bulunur [25,26].

2.4.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz yaşamın erken dönemlerinden itibaren başlayan, ileri yaşlarda MI, inme, ve periferik arter hastalığı olarak klinik veren progresif sistemik bir

hastalıktır. Yüksek LDL, sigara içimi (serbest radikaller), katekolaminler (stres), arteriyel hipertansiyon, DM, obezite, homosistein yüksekliği, hiperkoagülan durumlar, infeksiyon ve kronik inflamasyon gibi nedenler endotel disfonksiyonuna neden olarak endotelyal permeabiliteyi artırırlar. Artan bu geçirkenlik sonucu vasküler lipid geçişi olur ve bu da monositler başta olmak üzere lökositlerin intima tabakasına transmigrasyonunu başlatır. İntima tabakasında makrofaja dönüşen monositler bu lipit partiküllerini fagosite eder ve köpük hücrelerine dönüşürler. Köpük hücreleri ve kazanılmış immünite hücreleri intima tabakasında bir "cor" oluştururken media tabakasından intima tabakasına geçen düz kas hücrelerinin de etkisiyle, çevresinde konnektif dokudan bir "fibröz cap" oluşur. Erken dönemde belirgin bir etki yapmazken orta veya ileri evrelerde plak büyüyebilir ve damar lümenini daraltıp bir hipoperfüzyona neden olabilir. Plak rüptüre olup trombosit ve koagülasyon faktörlerinin de olduğu kan elemanları damar duvarı ile temas ederse lümen progresif olarak daralabilir. Ciddi stenoz oluşturmadan distali embolize edebilen "hassas plak" adı verilen plak formasyonu oluşabilir. Plak içindeki makrofajlardan salınan metalloproteinazlarla fibröz cap incelmesi, plak tabanındaki mikrokanamaların neden olduğu plak içi hemorajiler, total plağın %30'undan fazlasının nekrotik cor olması, plağın lenfosit ve makrofaj gibi inflamatuar hücreler tarafından daha baskın hale gelmesi, fibröz cap düz kas hücre miktarının azalması hassas plak oluşumunda suçlanan ana sebeplerdendir. Hassas plak daha sonra dinamik bir değişikliğin etkisiyle rüptüre olup distali tıkayabilir [27].

2.5. HOMOSİSTEİN VE İNME İLİŞKİSİ

Homosistein ve vasküler patolojiler arasındaki ilişki ilk olarak 1969 tarihinde Kilmer McCully tarafından homosistinüri tanılı iki çocukta, yaşlılarda görülen vasküler patolojileri göstermesi ile ortaya konmuştur [28]. Sonrasında yapılan çok sayıda çalışmada vasküler patolojiler ile homosistein yüksekliği arasındaki ilişki net olarak ortaya konmuş olsa bile altta yatan mekanizma net olarak aydınlatılamamıştır. Geri dönüşsüz bir şekilde homosisteinlenmiş proaterosklerotik bir proteinin (N-Homocysteinylated) vasküler hasarda rol oynadığı düşünülür [29, 30].

Hiperhomosisteinemi ve endotelyal disfonksiyon ilişkisi hayvan deneylerinde ortaya konmuştur [31]. Endotel hücreleri, nitrik oksit (NO) ve prostasiklin gibi

vazoaktif özelleşmiş sinyal molekülleri ile vasküler tonusu ayarlar [32]. Homosistein NO salınımını azaltarak bu vasküler tonusu bozar. Bu durum insan umblikal ven endotelyal hücrelerinde kanıtlanmıştır [33]. Homosisteinin endotelyal disfonksiyonunun yanında endotelyal hücrelerde inflamasyonun tetiklenmesinde de önemli rol aldığı kanıtlanmıştır. Homosisteinin endotelyal hücrelerden interlökin-6, interlökin-8, tümör nekroz faktör-alfa gibi inflamatuar sitokinlerin salgılanmasını indükleyerek endotelyal inflamasyonu arttırdığı bir çok hücresel kültür çalışmasında gösterilmiştir[34,35]. Endotelyal inflamasyonu indüklemenin yanında aterosklerozun önemli bir komponenti olan endotelyal apoptosisi de arttırdığı hücre kültür çalışmalarında gösterilmiştir [36]. Aterosklerozun inflamasyon ve endotel hasarı gibi iki ana patofizyolojik mekanizmasında bu denli önemli rolü olan homosisteinin, ateroskleroz ile kuvvetle ilişkili olması şaşırtıcı değildir. Normal şartlar altında tunika media tabakasındaki düz kas hücreleri non-proliferatif ve kontraktildirler; bu sayede damar stabilitesi ve gerilme kuvveti sağlanabilir. Ancak insan ve fare aortik düz kas hücrelerini homosisteine kısa süre maruz bırakınca yaygın proliferasyon olduğu görüşmüştür. Düz kas hücrelerinin proliferasyonu yine ateroskleroz açısından önemli bir antite olarak kabul edilir [37,38]. Normal bir düz kas hücresi vaskülogenez için elastin ve kolajen gibi extrasellüler matriks elemanlarını salgılarken, bahsi geçen non-kontraktil, prolifere düz kas hücrelerinde bu özellik de bozulur. Yani homosistein hücresel kültür çalışmalarında düz kas hücre proliferasyonunun yanında belirgin kollajen sentez ve birikimini de tetiklediği görülmüştür [39]. Kollajen birikmiş damarın sertliği artar bu da direnç artışına ve hipertansiyona neden olur [40]. Tunika media tabakasındaki düz kas hücrelerinde proliferasyon, kollajen birikimi, elastin yapısındaki bozukluk ile nihayet bulan bu damarsal yeniden modellenme beraberinde anevrizma açısından da risk getirir [41]. Bu durum ani ölümler, diseksiyonlar ve emboliler ile sonuçlanabilir.

Başka bir çalışmada iskemik serebrovasküler atak ile hiperhomosistein ilişkilendirilirken, yeniden düzenlenen matriks metalloproteinaz-9 üretimi üzerinden aterosklerotik plak instabilitesinin artması ve plak rüptürü suçlanmıştır [42].

Diğer risk faktörlerinde olduğu gibi homosisteinin de aterosklerotik plak gelişimi, plağın fibrozisi ve kalsifikasyonunda rolü olduğu bilinir ve ayrıca homosisteinin otooksidasyonu ile endotelde başlayan inflamasyon ve hasar görece iyi

araştırılmış konulardır. Hiperhomosisteineminin endotel hücre hasarı, damar duvarı esnekliğinde azalmaya yol açtığı ve hemostaz sürecini değiştirdiği düşünülür. Hiperhomosisteinemi, hipertansiyon, sigara, lipid ve lipoprotein metabolizması gibi risk faktörlerinin olumsuz etkilerinin artmasına ve ayrıca inflamasyon gelişiminin artmasına neden olabilir. Çeşitli çalışmalarda, homosisteinin hücre kültürlerinde veya hayvan modellerinde oksidatif stres, DNA hasarı ve proapoptotik faktörlerin aktivasyonu yoluyla nöronal hasarı tetikleyebildiği gösterilmiştir. Yüksek sitotoksik etkinin görülebilmesi için hücrelerin en az 5 günlük bir süre boyunca yüksek homosisteine maruz kalması gereklidir. Hücrenin 3 günlük bir süre boyunca homosisteine maruz kalması, Serbest Oksijen Radikalleri (SOR) seviyelerinde önemli bir değişiklik yaratmazken 5 gün boyunca homosistein ile inkübasyon, SOR üretiminde 4.4 kat artışa neden olmuştur[43]. Yine 5 gün ve daha uzun süreli yüksek homosisteine maruz kalmanın DNA parçalanmasının değerlendirilmesi ile gösterilen "genotoksik stresi" önemli düzeyde tetiklediği gösterilmiştir. Homosistein ile 3 günlük inkübasyondan sonra DNA hasarının neden olduğu hücre ölümünün diğer önemli protein düzenleyicilerinin seviyelerinde bir azalma kaydedilirken ardından 5. günde dramatik bir up-regülasyon ve protein sentezi izlenmiştir. Sonuçlar, ılımlı yüksek homosistein konsantrasyonlarına uzun süre maruz kalmanın hücre ölümü ile sonuçlanan nöronlarda oksidatif ve genotoksik stresi tetiklediğini göstermiştir[43].

Birçok klinik çalışmada da homosistein inme şiddeti ve koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir [44,45]. Yine hiperhomosisteineminin inme hastalarında erken nörolojik kötüleşme ile ilişkili olduğu savını destekler bir şekilde başka çalışmalar da bulunmaktadır. İnme ile başvurmuş hastalarda başvurudan bir hafta sonra bakılan homosisteinin yüksek olması National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) skorunu motor alanında en az 1 puan total NIHSS skorunu ise en az 2 puan arttırdığı görülmüştür [46].

Bir nörotransmitter olarak homosistein ve ilgili bileşikleri, glutamat reseptörlerinin NMDA (N-metil-D-Aspartat) alt tipi üzerinde agonist bir role sahiptirler. Homosisteinin, glutamat reseptörlerinde kısmi bir agonist olarak hareket etmenin yanı sıra, NMDA reseptörünün glisin co-agonist bölgesinin kısmi bir antagonisti olarak da hareket ettiği gösterilmiştir. Normal glisin seviyeleri ve normal fizyolojik koşullar varlığında, homosistein milimolar konsantrasyonların altındayken

toksisiteye neden olmazken; bir kafa travması veya inme durumunda, glisin seviyelerinde bir yükselme vardır; bu durumda, bir agonist olarak homosisteinin nörotoksik etkisi, nöroprotektif antagonist etkisinden daha ağır basar. Bu, kalsiyum iyonu akışı veya serbest radikal oluşumu yoluyla nöronal hasara neden olabilir[47].

Bazı araştırmalar ayrıca yüksek homosistein düzeylerinin bilişsel bozukluk, demans, depresyon, alzheimer ve parkinson hastalığı gibi hastalıklarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir[48]. İskemik inme ana başlığı altında bir alt başlık olarak değerlendirilen serebral venöz trombozda da yüksek homosistein seviyeleri görülebilir. Serebral venöz trombozda protein C, protein S, antitrombin III, faktör 5 leiden mutasyonu ve hiperhomosisteinemi sıktır [49].

Hongzhi Luo ve arkadaşları tarafından servikal arter diseksiyonun patogenezinde hiperhomosisteineminin büyük bir etkisi olabileceğini tespit edilmiştir. Patogenezi tam olarak ortaya konulamamış olsa da artan oksidatif stres, vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve göçünün artışı, intimal hasar sonucu oluşan yeni intima, adventisyada kollajen birikiminin diseksiyonda etkili olduğu düşünülmüştür. Ayrıca methionine sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enziminin 677TT mutasyonuna sahip olan bireylerde hiperhomosisteinin servikal arter diseksiyon insidansında artışa zemin hazırladığı düşünülmüştür. Bu nedenle de homosistein seviyesinin düşürülmesi servikal arter diseksiyonun önlenmesinde umut vaad etmektedir [50].

Bir meta analizde plazma homosistein seviyesi atriyal fibrilasyonu ve paroksismal atriyal fibrilasyonu olan hastalarda belirgin yüksek bulunmuş olup, homosistein seviyesinin yüksekliği atriyal fibrilasyon riski ile ilişkili bulunmuştur [51]. Homosistein ve vasküler patoloji ilişkisi ateroskleroz ile açıklanmakta iken kardiyoemboli açısından en önemli risk faktörü olan atriyal fibrilasyona sebebiyet veriyor olması belki de homosisteine dair çalışmalara yeni ufuklar açacaktır.

2019 yılında yayınlanmış 10 çalışmadan 4120 hastanın dahil edildiği bir meta analizde homosistein yüksekliği majör kardiyovasküler olay riski ve akut koroner sendromdaki tüm mortalite nedenleri ile ilişkili bulunmuştur [52].

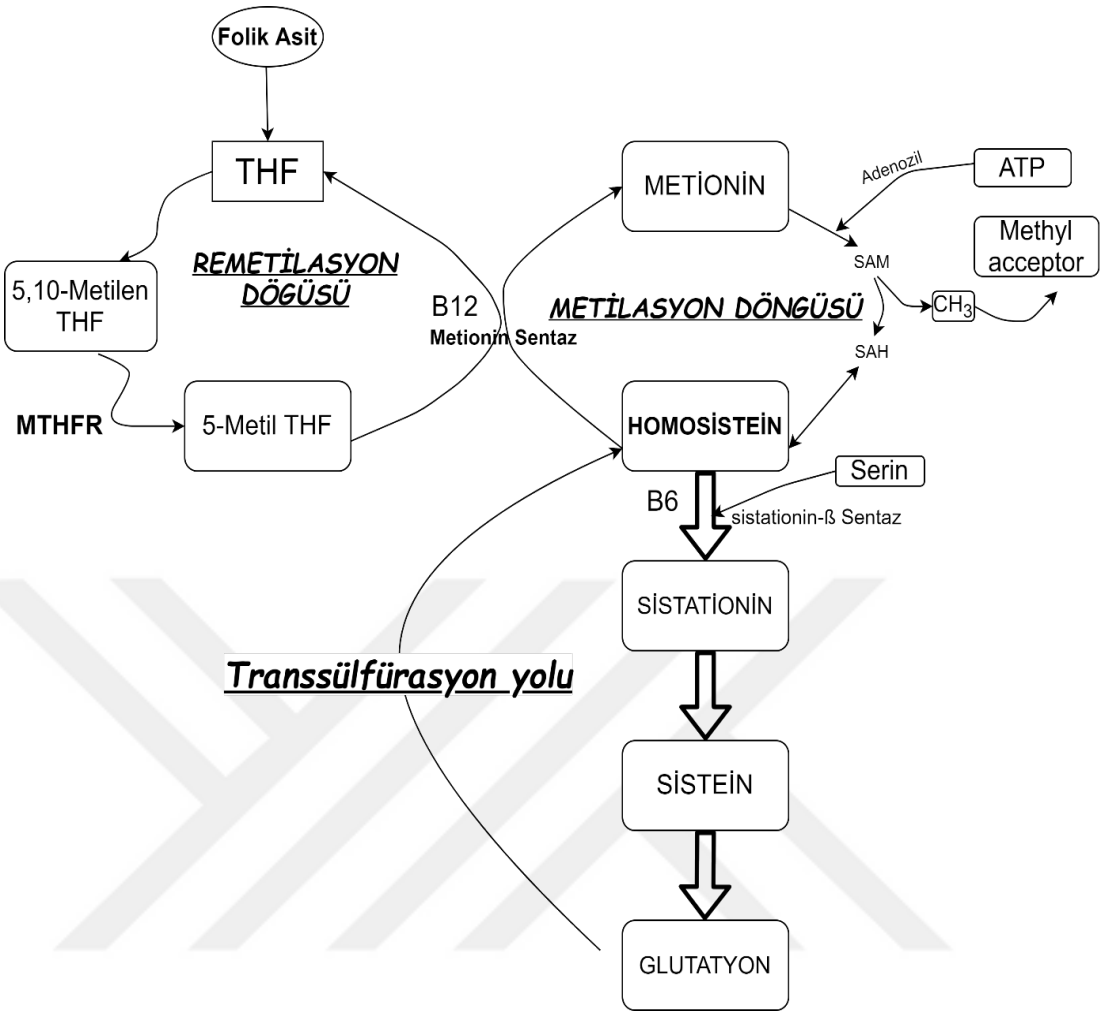
İskemik inme açısından önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilen obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS)'nun homosistein ile olan ilişkisini araştıran 10 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde sağlıklı kontrol grubuyla

karşılaştırıldığında OUAS'ı olan hastalarda serum homosistein seviyesi daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte orta ve ciddi düzeyde OUAS'ı olan hastalarda homosistein ile olan bu ilişki daha kuvvetli olduğu tespit edilmiştir [53].

On sekiz çalışmadan toplanan 1987'sinin hasta 3101 kişinin de kontrol grubunu oluşturduğu bir meta-analizde serebral küçük damar hastalığı ve homosistein ilişkisi incelenmiştir. Meta-analizde kontrol grup ile karşılaştırıldığında serebral küçük damar hastalığı olan grupta homosistein belirgin olarak yüksek tespit edilmiştir. Alt grup analizlerinde ise homosistein ak madde lezyonu olan hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla belirgin yüksek tespit edilmiş olup bunu sırasıyla sessiz beyin enfarktı olan grup ve laküner inme olan grup izlemiştir [54].

2.6. HOMOSİSTEİN METABOLİZMASINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Diyetle alınan ve esansiyel bir aminoasit olan methionine ATP'den bir adenozil grubunun transferiyle S-adenozil metiyonin (SAM) oluşmaktadır. Oluşan SAM'ın metil grubu bir metil akseptörüne metil transferaz enzimiyle aktarılarak S-adenozil homosistein (SAH) oluşmaktadır. SAH homosistein ve adenosine hidrolize olur ve homosistein ara ürün olarak oluşur. Bu basamak iki yönlüdür. Daha sonra oluşan homosistein remetilasyon ve transsülfürasyon adı verilen iki ana yola metabolize olmaktadır (Şekil:1) [54,55].



Şekil 1: Homosistein Döngüsü (54-57 numaralı kaynaklar baz alınarak çizilmiştir)

Transsülfürasyon yolunda homosistein serin amino asidi ile birlikte sistationin–β-sentaz enziminin katalizlediği ve B6 vitaminin kofaktör olduğu bir reaksiyon ile sistationin oluşur. Sistationin de sırasıyla sistein ve glutatyon oluşturan çeşitli biyokimyasal reaksiyonlara girer (Şekil:1) (55,56). Transsülfürasyon yolundaki sistationin–β-sentaz enzim homozigot eksikliğinde genetik bir hastalık olan ve otozomal resesif kalıtılan homosistinüri hastalığı ortaya çıkar [57]. Kanda homosistein miktarı belirgin artar ve çocuk yaşlarda aterotrombozlar oluşur. Nadir görüldüğü halde B6 eksikliğinde homosistein artar ve hiperhomosisteineminin oluşturabileceği riskler ortaya çıkabilir [58].

Remetilasyon yolunda 5-metil tetrahidrofolatın substrat olduğu ve metiyonin sentaz tarafından katalizlenen bir reaksiyonla homosistein metionine dönüşür. Bu

reaksiyonun koenzimi B12 vitaminidir. 5-metil tetrahidrofolatın sentezi de diyetle alınan folattan (THF=Tetrahidrofolat) üretilen 5,10-metilentetrahidrofolatın MTHFR enzimi tarafından katalizlenmesi ile üretilir (Şekil:1)[54-57]. En sık görülen genetik hiperhomosisteinemi MTHFR enziminin enzimatik aktivitesinin düştüğü termolabil varyanttır. Sorumlu gen toplumda yaygın olarak görülür. Heterozigot formu daha iyi seyirli olup Amerika Birleşik Devletleri'nde toplumun %30'una yakınında bulunurken homozigot formu %10 civarındadır. Homozigot formda genellikle homosistein yükselir ve serum folat düzeyi düşük seyreder [59,60]. Remetilasyon döngüsünde aktif bir etkiye sahip olan B12 vitamini ve folat düzeyi homosistein konsantrasyonunda güçlü birer belirleyici durumundadırlar. B12 vitamini ve folat eksikliğinde plazma homosistein seviyesi artar[61].

Sigaranın homosistein seviyesini arttırabileceği bulunmuştur [62]. Alkolün de folat metabolizmasını bozarak homosistein seviyesini yükseltilebileceği düşünülmektedir [63]. Yetersiz beslenmenin de vitamin eksiklikleri üzerinden homosistein seviyesini arttırabileceği düşünülmektedir [58,61]. Güncel çalışmalar akut (tek seferlik, devamlılığı olmayan) egzersizin süre ve yoğunluktan bağımsız olarak kandaki homosistein seviyesini arttırdığı gösterilmiştir. Bunun aksine ağır güç gerektiren antrenmanların homosistein seviyesini düşürdüğü tespit edilmiştir [64]. Serum total homosistein düzeyinin yaşla korele olarak artabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur [65,66].

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda homosisteinin atılması yavaşladığı için plazma düzeyi yükselmektedir [67]. Emilimi bozacak düzeyde gastrointestinal cerrahi geçirmiş veya inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda folat, B12 ve B6 vitamin düzeylerinin emilim azlığı nedeniyle düşeceği ve bu sebeple homosistein seviyesinin artacağı tahmin edilmektedir.

Metforminin homosistein düzeyini arttırdığına yönelik çalışmalar mevcuttur [68]. Fibrik asit türevleri, kolestiramin, nikotinik asit, antiepileptikler, hormon tedavileri gibi birçok ilacın homosistein seviyesini arttırdığı yönünde çalışmalar mevcut olmakla birlikte bu çalışmaların klinik önemi belirsizliğini korumaktadır [69].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği ve Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesinde 01.03.2020 -18.06.2021 tarihleri arasında "akut iskemik inme" teşhisi ile yatan hastalar çalışmaya alınmıştır.

3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri:

- 18 yaş üzeri olmak.
- Akut dönemde (yakınmalarının başlangıcının ilk 24 saati içinde) yapılan kranial Diffusion Ağırlıklı MR (DWI) tetkiki ile iskemik inmenin teyit edilmiş olması.
- Çalışmaya doku plazminojen aktivatörü (tPA) almış hastalar içinde tPA kararı kraniyal MR DWI incelemesi ile verilen araştırmanın diğer şartlarını sağlayan hastaların alınması planlanmıştır. Bu hastalarda infarkt völümleri ve NIHSS skorları için uygulama öncesi durum baz alınmıştır.
- Trombektomi hastalarından işlem öncesi kraniyal DWI incelemesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup, çalışmada işlem öncesi NIHSS skorları ve infarkt volümleri baz alınmıştır.

3.1.2. Dışlama Kriterleri:

- COVID-19 PCR sonucu pozitif olan hastalar veya akciğer tomografisinde COVID-19 açısından tipik bulguları olan hastalar (Bu çalışma COVID-19 pandemi döneminde yapıldığı için).
- Homosistein değeri ilk 24 saat içinde bakılmamış hastalar (yetersiz numune veya teknik sebepler).
- Akut infarktı son 24 saatten daha önce olan veya eş zamanlı subakut infarktları olan hastalar.
- Laküner enfarkt, milimetrik enfarkt ve dağınık şekilde birden fazla milimetrik enfarktları olan hastalar (volüm hesaplamasında yaşanacak teknik zorluklar ve artacak hatalar nedeniyle).
- Periventriküler yaygın iskemik gliotik odakları olan hastalar (fazekas 2 ve 3) (etyopatogenezi farklı olması ve homosistein seviyesini etkilemesi olasılığı

nedeniyle).

- Hemorajik transformasyonu olan hastalar.
- Herhangi bir tümörü olan veya bu nedenle kemoterapi/radyoterapi alan hastalar.
- Kalp pili, metal protez v.s gibi nedenlerle MR incelemesi çekilemeyen hastalar.
- Yapılan etiyolojik araştırmalar sonucu fibromusküler displazi veya disseksiyon gibi nadir görülen iskemik inme etiyolojileri olan hastalar.
- Beyin sapı inmeleri (volüm hesaplanmasında teknik hatalara açık olmaları sebebiyle).
- Homosistein seviyesini yükselttiği için akut veya kronik böbrek yetersizliği olan hastalar. Bu sebeple başvuruda kreatin yüksekliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.
- Tüm hastaların etyolojileri belirlenirken kontrastlı baş-boyun anjiyografileri ve transtorasik ekokardiyografileri incelendiği için ilgili tetkikleri olmayan veya yetersiz olan hastalar.

3.2. HOMOSİSTEİN, İNME ŞİDDETİ VE İNFARKT VOLÜMÜ

Homosistein, inmenin ilk 24 saati içinde venöz yoldan EDTA'lı tüplere alınan kanda Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkezi Laboratuvarında Abbott homosistein kiti ile çalışılmıştır. Homosisteinin yanında HgA1c, LDL, B12 vitamini, folat, eritrosit sedimantasyon hızı ve C reaktif protein (CRP) düzeyleri de çalışılmıştır. Bakılan diğer tüm laboratuvar parametreleri homosistein ile aynı anda bakılmıştır.

İnme şiddeti, hastaların DWI tetkikinin hemen öncesi veya sonrasında yapılan (ortalama 1 saat içinde) nörolojik muayeneleri baz alınarak ölçülen NIHSS'a göre belirlenmiştir.

İnfarkt volümü için aksiyal DWI görüntülemesinin b1000 sekansı kullanıldı. DWI daha sonra çalışma istasyonuna (GE Healthcare, Waukesha, WI) aktarıldı. İlgili yerde aksiyal görüntülerin koronal ve sagital sekansları oluşturuldu. Sonrasında elde edilen bu 3 düzlemsel görüntünün kontrastı ayarlanarak inme alanının daha net görüntüsü oluşturuldu ve her 3 düzlemde inme alanları boya fırçası ile boyandı. Boya fırçasının kalınlığı daha hassas sonuçlar elde etmek için her kesitteki inme alanına göre hassaslaştırıldı. Tüm kesitlerde ve 3 düzlemde inme alanları tümüyle

boyandıktan sonra sistem yardımıyla 3 boyutlu olarak yeniden oluşturuldu ve bu sayede alanların yardımıyla bir hacim elde edilmiş oldu. Elde edilen hacimler sisteme ileride kullanılmak üzere kaydedildi. Bu çalışmada tüm ölçümler tek bir radyolog tarafından ölçülmüştür. Sonuçların tekrarlanabilirliğini göstermek için tüm hastaların inme volümleri 2 veya 3 kez ölçülüp yeniden karşılaştırılmıştır. Tekrarlanan ölçümler, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmaksızın %3'ten daha az değişkenlikle sonuçlanmıştır ($p>0.05$).

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Örneklem büyüklüğünü belirlemek amacıyla G*Power (v3.1.9) programı kullanılarak güç analizi yapıldı. Çalışmanın gücü 1-β (β=II. tip hata olasılığı) olarak ifade edilmekte ve genel olarak araştırmaların %80 güce sahip olmaları gerekmektedir. Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Servisi'ne bir yıl içinde Akut Serebral İnfarktüs teşhisiyle yatırılan hasta sayısı 540 civarında olup ve Cohen tarafından belirlenen etki büyüklüğü katsayılarına göre etki büyüklüğü (d=0.37,7) gözleneceği varsayılarak, en az 49 hasta olması gerektiği saptanmıştır.

G-power analiz sonucu baz alınarak 52 denek ile çalışma yapılmıştır. Çalışma prospektif olarak tasarlanmıştır. SPSS 20 paket programı kullanılarak korelasyon ve kruskal wallis H testi uygulanarak araştırma sonuçları tablolaştırıp yorumlanmıştır.

4. BULGULAR

Tablo 3. Değişkenlere İlişkin Frekans Dağılım Tablosu

		n	%
Cinsiyet	Kadın	26	50
	Erkek	26	50
	Toplam	52	100
Risk Faktör	Risk Faktörü Yok	17	32,69
	HT	17	32,69
	HT+DM	8	15,38
	HT+DM+KAH	6	11,54
	HT+KAH	4	7,69
	Toplam	52	100
Profilakside kullanılan ilaçlar	İlaç Kullanımı Yok	30	57,69
	ASA Düzenli	8	15,38
	ASA Düzensiz	2	3,85
	Klopidogrel Düzenli	1	1,92
	Klopidogrel Düzensiz	2	3,85
	YOAK Düzenli	7	13,46
	YOAK Düzensiz	2	3,85
	Toplam	52	100
Profilaksi durumu	Yok	36	71,15
	Var	16	28,85
	Toplam	52	100
BTA	Normal	24	46,15
	%50 Altı Darlık	15	28,85
	%50-70 Darlık	4	7,69
	%70 Üstü Darlık	9	17,31
	Toplam	52	100
Etiyolojik sınıflama	Tromboemboli	10	19,23
	Kardiyoemboli	20	38,46
	Sınıflanamayan	22	42,31
	Toplam	52	100
Kardiyak Risk	Ef>%40, S.A<4, Af (-)	22	42,31
	Ef<%40, S.A>4, Af (-)	4	7,69
	Ef>%40, S.A>4, Af (-)	8	15,38
	Ef>%40, S.A<4, Af (+)	5	9,62
	Ef<%40, S.A>4, Af (+)	6	11,54
	Ef>%40, S.A>4, Af (+)	5	9,62
	Ef<%40, S.A>4, Af (-)	2	3,85
	Toplam	52	100

Çalışmaya katılanların cinsiyetleri incelendiğinde %50' sinin kadın, %50' sinin erkek olduğu, risk faktörleri incelendiğinde % 32,69'unun risk faktörünün olmadığı, %32,69'unun HT, %15,38'inin HT+DM, %11,54'ünün HT+DM+Kalp Hastalığı, %7,69'unun HT+ Kalp hastalığı riskleri olduğu, profilaksi durumları incelendiğinde %57,69'unun profilaktik açıdan herhangi bir ilaç kullanmadığı görüldü. İlaç kullananlar arasında ise %15,38'inin asetilsalisilik asit (ASA) düzenli, %3,85'inin ASA düzensiz, %1,92'sinin klopidogrel düzenli, %3,85'inin klopidogrel düzensiz, %13,46'sının yeni oral antikoagülan (YOAK) veya warfarin düzenli, %3,85'inin YOAK veya warfarini düzensiz kullandığı görüldü. Hiç kan sulandırıcı almayanlara düzensiz ilaç kullananlar da eklendiğinde inme geçirenlerin %71,15'i profilaksi altında değildi, %28,85 ise düzenli profilaksi altında inme geçirdiği görüldü.

Hastalar baş boyun kontrastlı BTA (Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi)'larına göre incelendiğinde %46,15'i normal olarak değerlendirildi. Hastaların %28,85'inin karotid arterlerinde %50 altı darlık ve/veya anlamlı darlık oluşturmayan kalsifiye plakların olduğu görüldü. Hastaların %7,69'unun darlık seviyesinin %50-70 arasında olduğu, %17,31'inde %70 üstü darlık olduğu izlendi.

İnme etiyolojilerine göre incelendiğinde %19,23'ünün aterosklerozun dominant olduğu tromboemboli ile uyumlu iken, %38,46'sının kardiyoemboli ile ilişkili, %42,31'inin ise sınıflanamayan durumda olduğu görüldü.

Tüm hastalara yapılan transtorasik EKO'larından yola çıkarak kardiyak risk durumları incelendiğinde %42,31' inin EF>%40, S.A<4 cm, AF (-), %7,69'unun EF<%40, S.A>4 cm, AF (-), %15,38'inin EF>%40, S.A>4 cm, AF (-), %9,62'sinin EF>%40, S.A<4 cm, AF (+), %11,54'ünün EF<%40, S.A>4 cm, AF (+), %9,62 'sinin EF>%40, S.A>4 cm, AF (+) ve %3,85'inin EF<%40, S.A>4 cm, AF (-) durumunda olduğu görüldü.

Tablo 4. Yaş Değerlerine İlişkin Frekans Dağılım Tablosu

	n	**Mean**	**Min.**	**Max.**	**Ss**
Yaş	52	69,65	38	92	14,39

Çalışmaya katılanların yaş değerleri incelendiğinde, 38-92 değerleri arasında ortalama 69,65 ve 14,39 ss ile dağıldığı görülmektedir.

Tablo 5. Ölçüm Değerlerine İlişkin Frekans Dağılım Tablosu

	n	Mean	Min.	Max.	Ss
LDL	52	117,83	63	215	37,13
İnfarkt Volümü	52	49,3	1,52	172	43,93
Homosistein	52	15,18	7,8	37,6	5,44
HgA1c	52	6,75	4,9	14,9	1,91
B12	52	270,17	91	792	148,5
Folat	52	7,33	2,4	16,5	2,94
CRP	52	3,6	0,1	35	6,44
Sedimantasyon	52	21,12	2	63	15,84

Çalışmaya katılanların LDL değerleri incelendiğinde, 63-215 değerleri arasında ortalama 117,83 ve 37,13 ss ile, infarkt volüm değerleri incelendiğinde, 1,52-172 değerleri arasında ortalama 49,3 ve 43,93 ss ile, Homosistein değerleri incelendiğinde 7,8-37,6 değerleri arasında ortalama 15,18 ve 5,44 ss ile, HgA1c değerleri incelendiğinde, 4,9-14,9 değerleri arasında ortalama 6,75 ve 1,91 ss ile, B12 vitamini değerleri incelendiğinde, 91-792 değerleri arasında ortalama 270,17 ve 148,5 ss ile, Folat değerleri incelendiğinde, 2,4-16,5 değerleri arasında ortalama 7,33 ve 2,94 ss ile, CRP değerleri incelendiğinde, 0,1-35 değerleri arasında ortalama 3,6 ve 6,44 ss ile, sedimantasyon değerleri incelendiğinde 2-63 değerleri arasında ortalama 21,12 ve 15,84 ss ile dağıldığı görülmektedir.

Tablo 6. Ölçüm Değerlerinin Normallik Testi Sonucu

Normallik Testi			
Shapiro-Wilk			
	Statistic	**df**	**Sig.**
LDL	0,977	52	0,042
İnfarkt Volümü	0,883	52	0,001
Homosistein	0,894	52	0,001
HgA1c	0,663	52	0,001
B12 vitamini	0,833	52	0,001
Folat	0,963	52	0,008
CRP	0,588	52	0,001
Sedimantasyon	0,894	52	0,001

Birim sayısı nedeniyle Shapiro-Wilks test istatistiği değeri dikkate alınarak LDL, infarkt volümü, homosistein, HgA1c, B12 vitamini, folat, CRP ve Sedimantasyon değerlerinin normal dağılmadığı görülmektedir.

Tablo 7. Homosistein ile Volüm Değerleri Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon Testi Sonucu

Korelasyon		
		İnfarkt Volümü
Homosistein	r	,696**
	p	0,001
	N	52

Homosistein değerleri ile infarkt volüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır(p<0,05). Aralarındaki ilişki aynı yönlü olup gücü orta derecelidir(r=0,696). Homosistein değerleri arttıkça volüm değerleri artacaktır.

Tablo 8. Ölçüm Değerleri Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon Testi Sonucu

Korelasyon							
		LDL	**HgA1c**	**B12**	**Folat**	**CRP**	**Sedimantasyon**
İnfarkt Volümü	r	0,006	-,345*	-0,195	0,12	,380**	0,156
	p	0,964	0,012	0,167	0,399	0,005	0,268
	N	52	52	52	52	52	52
Homosistein	r	-0,046	-,334*	-,444**	-0,024	,292*	0,022
	p	0,748	0,015	0,001	0,866	0,036	0,877
	N	52	52	52	52	52	52

Volüm değerleri ile LDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (P>0,05).

Volüm değerleri ile HgA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (P<0,05). Aralarındaki ilişki ters yönlü olup gücü orta derecelidir
(r=-0,345). Volüm değerleri arttıkça Hg1Ac değerleri azalmaktadır.

Volüm değerleri ile B12 vitamini değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (P>0,05).

Volüm değerleri ile folat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (P>0,05).

Volüm değerleri ile CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (P<0,05). Aralarındaki ilişki aynı yönlü olup gücü orta derecelidir (r=0,380). Volüm değerleri arttıkça CRP değerleri artmaktadır.
Volüm değerleri ile sedimantasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (P>0,05).

Homosistein değerleri ile LDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (P>0,05).

Homosistein değerleri ile HgA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (P<0,05). Aralarındaki ilişki ters yönlü olup gücü orta derecelidir (r=-0,334). Homosistein değerleri arttıkça HgA1c değerleri azalmaktadır.

Homosistein değerleri ile B12 vitamin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (P<0,05). Aralarındaki ilişki ters yönlü olup gücü orta derecelidir (r=-0,444). Homosistein değerleri arttıkça B12 vitamin değerleri azalmaktadır.

Homosistein değerleri ile Folat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (P>0,05).

Homosistein değerleri ile CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (P<0,05). Aralarındaki ilişki aynı yönlü olup gücü orta derecelidir (r=0,292). Homosistein değerleri arttıkça CRP değerleri artmaktadır.

Homosistein değerleri ile Sedimantasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (P>0,05).

Tablo 9. İnfarkt Volümü ve Homosistein Değerlerine Göre BTA Durumlarının Karşılaştırılması

		BT Anjiyo					Kruskal Wallis H Testi			
		n	**Mean**	**Min.**	**Max.**	**ss**	**Sıra Ort.**	**H**	**p**	**İkili Karş.**
Volum	Normal	24	44,75	1,89	132,16	35,57	25,92	0,584	0,9	-
	%50 altı darlık	15	55,06	1,52	156,84	46,63	27,6			
	%50-70	4	34,25	3,57	92,36	39,84	22			
	%70 üstü	9	58,54	5,81	172	62,7	28,22			
	Toplam	52	49,3	1,52	172	43,93				
Homosistein	Normal	24	14,12	8	22	4,15	24,13	1,391	0,708	-
	%50 altı darlık	15	17,07	7,8	37,6	7,42	29,93			
	%50-70	4	15,08	10	22,3	6,12	27,75			
	%70 üstü	9	14,91	9,2	22	4,31	26,56			
	Toplam	52	15,18	7,8	37,6	5,44				

Volüm değerleri ile BTA'daki darlık derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Homosistein değerleri ile BTA'daki darlık derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 10. Homosistein Değerlerine Göre Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması

		Risk faktör					Kruskal Wallis H Testi			
		n	**Mean**	**Min.**	**Max.**	**ss**	**Sıra Ort.**	**H**	**p**	**İkili Karş.**
Homosistein	Risk faktörü yok	17	15,86	7,8	37,6	6,99	25,35	4,52	0,21	-
	HT	17	15,44	8	23	4,97	26,12			
	HT+DM	8	12,08	9,2	19,5	3,77	15,38			
	HT+DM+KAH	6	16,65	11,9	22	4,65	29,67			
	HT+KAH	4	15,17	11,6	17,9	2,93				

Homosistein değerleri ile risk faktörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 11. İnfarkt Volümü ve Homosistein Değerlerine Göre Etiyoloji Durumlarının Karşılaştırılması

		Etiyoloji					Kruskal Wallis H Testi			
		n	Mean	Min.	Max.	ss	Sıra Ort.	H	p	İkili Karş.
Volüm	tromboemboli	10	48,2	3,57	172	51,66	26,6	0,024	0,988	-
	kardiyoemboli	20	47,53	1,89	132,16	39,38	26,1			
	Sınıflanamayan	22	51,42	1,52	156,84	46,17	26,82			
	Toplam	52	49,3	1,52	172	43,93				
Homo-sistein	tromboemboli	10	14,93	10	22,3	4,44	27,3	1,007	0,604	-
	kardiyoemboli	20	15,58	8	22	4,71	28,73			
	Sınıflanamayan	22	14,93	7,8	37,6	6,57	24,11			
	Toplam	52	15,18	7,8	37,6	5,44				

İnfarkt volüm değerleri ile etiyoloji durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadı r($p>0,05$).

Homosistein değerleri ile etiyoloji durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 12. NIHSS Değerleriyle Homosistein ve İnfarkt Volümü Değerleri Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon Testi Sonucu

Korelasyon			
		İnfart Volümü	Homosistein
NIHSS	r	,696**	,577**
	p	0,001	0,001
	N	52	52

NIHSS değerleri ile volüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Aralarındaki ilişki pozitif yönlü olup gücü yüksek derecelidir ($r=0,696$). NIHSS değerleri arttıkça volüm değerleri de artmaktadır.

NIHSS değerleri ile homosistein değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p<0,05). Aralarındaki ilişki pozitif yönlü olup gücü orta derecelidir derecelidir (r=0,577). NIHSS değerleri arttıkça homosistein değerleri de artmaktadır.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Burada sunulan çalışmada volüm değerleri ile LDL, B12 vitamini ve folat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. B12 vitamini ve folat değerleri iskemik inme için net bir risk faktörü olmadığı için volüm ile korelasyon beklenmemektedir. LDL iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu halde, inme volümü ile korele bulunmamasının iki nedeni olabilir. Bunlardan birincisi çalışmamızın homosistein fizyopatolojisine göre dizayn edilmesi, volümü ölçülebilecek düzeydeki inmelerin alınmış olması ve bu nedenle çok spesifik bir hasta grubunda çalışılmış olması olabilir. İkincisi ise infarkt volümünü etkileyen ana belirleyicilerin risk faktörlerinden çok olayın zamansal gelişim süreci (akut/kronik oklüzyonlar), kollateral dolaşım durumu ve hipoperfüzyon süresidir. Yavaş gelişen ve yeterli kollateral gelişiminin olduğu veya hızlı reperfüzyonun sağlanabildiği durumlarda infarkt volümü beklenenden çok daha küçük olabilir. Bu konuda LDL seviyesi ve inme volümü korelasyonuna yönelik olarak dizayn edilen ileri ve daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak yüksek LDL değerlerinin hem büyük arter aterosklerozuna neden olduğu hem de küçük çaplı arterleri etkilediği bilinmektedir. Bu nedenle volüm ile arasında bir korelasyonu bulunmayabilir.

Çalışmamızda volüm değerleri ile HgA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Ancak aralarındaki ilişki ters yönlüdür. Yani HgA1c değerleri azaldıkça volüm değerleri artmaktadır. Literatürde böyle bir bilgiye ulaşılamamıştır. Ancak diabetes mellitusun iskemik inme ve kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu, aynı zamanda DM'nin özellikle multipl laküner inmelerin patofizyolojisinde rol aldığı, kötü fonksiyonel iyileşmeyle ilişkili olduğu bilinmektedir. İnfarkt volümünü etkileyen ana nedenin hastanın diyabetik olmasından bağımsız olarak HgA1c'den ziyade inme sonrası ilk 48 saat içerisinde görülen akut kan şekeri yüksekliğidir[70]. Hem geniş damar aterosklerozu, hem kardiyoembolik inme hem de laküner inmeye yol açan DM ile infarkt volümü arasında bir korelasyon beklenmemekle birlikte bu çalışmaya alınan hastaların oluşturduğu grupta DM'nin kötü kontrolünün daha çok küçük iskemik lezyonlara yol açtığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu konunun literatürdeki eksikliği de göz önüne

alınarak HgA1c ve enfarkt volümünün değerlendirildiği daha geniş kapsamlı yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda volüm değerleri ile CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Aralarındaki ilişki aynı yönlüdür. Volüm değerleri arttıkça CRP değerleri artmaktadır. İskemik inmenin oluşturduğu erken dönem inflamasyon sonucunda literatürde de çalışmamızla uyumlu olarak başlangıç düzeyi yüksek CRP seviyeleri, bağımsız bir şekilde iskemik inmenin büyüklüğü ile ilişkili bulunmuştur [71].

Çalışmamızda volüm değerleri ile sedimantasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Literatürde bazı farklı çalışmalar olduğu halde genel kanı kardiyoemboliklerde artmadığı ancak aterotrombotik ve laküner inmelerde artma gösterdiği şeklindedir [72].

Burada sunulan çalışmada iskemik inme nedeniyle yatırılan hastalarda ilk 24 saat içerisinde bakılan homosistein değerleri ile infarkt volümü, inme şiddeti, CRP değerleri arasında pozitif yönlü; HgA1c ve B12 vitamin seviyeleri ile negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken inmenin etiyolojik sınıflaması, BTA'da saptanan darlık derecesi ve diğer risk faktörleri ile istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda homosistein değerleri ile LDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. LDL ve homosisteinin inme riskini arttırdığı bir çok çalışma ile gösterilmiştir ancak birbiriyle ilişkisi üzerine net çalışmalar yapılmamıştır. Ancak homosisteinin LDL yüksekliği nedeniyle oluşabilecek hasarı arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur [73].

Çalışmamızda homosistein değerleri ile HgA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Aralarındaki ilişki ters yönlüdür. HgA1c değerleri azaldıkça homosistein değerleri artmaktadır. Literatürde bizim çalışmamızla aynı sonuçları olan çalışmalar mevcut olup, kan glikozunun düşürülmesi hücresel düzeyde bir takım etkileşimler sonucu homosistein seviyesini yükseltilebileceği ifade edilmiştir [74]. Bunun yanında HbA1c seviyesini düşürdükçe homosistein seviyesinin de düştüğünü gösteren çalışmalar da vardır [75]. Literatürdeki bu çelişkilerin giderilmesi için iyi dizayn edilmiş, geniş hasta sayısına

sahip, prospektif, uzun gözlem süresine sahip çalışmaların gerekli olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda homosistein değerleri ile B12 vitamin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Aralarındaki ilişki ters yönlüdür. Homosistein değerleri arttıkça B12 değerleri azalmaktadır. Çalışmamızdaki bu bulgu literatürle uyumludur [55-62]. Homosisteinin metabolizmasında rol alan B12 vitamininin eksikliğinde homosisteinin artması beklenen ve bilinen bir sonuçtur.

Çalışmamızda homosistein değerleri ile folat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Folat eksikliğinde homosistein seviyesi yüksekliği çok iyi bilinen ve iyi çalışılmış bir konu olmakla birlikte literatür ile uyumsuz olan bu bulgu spesifik bir hasta gurubunda çalışılıyor olmasına ve daha büyük bir ihtimalle kısıtlı bir hasta sayısı ile çalışılmasına bağlandı.

Çalışmamızda homosistein değerleri ile CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Aralarındaki ilişki aynı yönlüdür. Homosistein değerleri arttıkça CRP değerleri de artmaktadır. İnmeye bağlı CRP artışı çalışmalarda genellikle ikinci günden itibaren yükselip, onuncu günde normal seviyeye indiği görülmüştür [76]. Aterotrombotik inmelerde plazma homosistein seviyesinin ilk 24 saatte değil iyileşme döneminde yükseldiği şeklinde sonuçlara ulaşılmıştır. Bunun yanında inme hastalarında hem CRP hem de homosistein seviyeleri sağlıklı kontrollere kıyasla ilk 24 saatte dahi daha yüksek saptanır. Homosisteinin otooksidasyonu inflamasyona neden olur. Homosisteinin diğer risk faktörlerinin yol açtığı hasarı arttırdığı gerek hücre gerekse hayvan deneyleri ile gösterilmiştir. Yüksek homosisteinin yol açtığı nöronal hasar daha geniş bir infarkt alanı ile sonuçlanır[47]. Bu bilgiler ışığında inflamasyonun göstergelerinden olan CRP ile homosistein arasındaki ilişki aslında beklenen bir sonuçtur [77]. CRP ve homosisteinin birlikte değerlendirildiği çalışmalar daha çok mortalite, prognoz ve inme şiddeti üzerine yoğunlaşmışken, inmenin erken döneminde birbirleri ile ilişkisine bakılan çalışma yoktur. Ancak hem homosistein hem de CRP yüksekliği inmenin mortalitesi ve morbiditesi ile pozitif yönde ilişkili bulunmuştur [75,76,78]. İnme, kliniği ortaya çıkıp bulgu verinceye kadar süregelen uzun bir süreçtir ve inflamasyon bu süreçte aktif rol almaktadır. Daha geniş bir alanda iskemiye yol açan

bir inme tablosunda her iki parametrenin de birlikte yüksek olmasının mantıklı ve beklenen bir sonuç olabileceği düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda Homosistein değerleri ile sedimantasyon hızı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Burada sedimantasyonun çok fazla değişkenden etkilenmesi ile ilişkilendirilmiştir.

Burada sunulan çalışmada volüm değerleri ve homosistein seviyeleri ile BT Anjiyografideki darlık derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Literatürde internal karotid arter tıkanıklığı ile homosistein seviyesi genellikle anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur [79]. Bizim çalışmamızda hasta sayısının kısmen azlığı ve bu açıdan dizayn edilmemiş olmasıyla (volüm ölçümüne izin vermeyen, dağınık milimetrik enfarkt alanları gibi) bu anlamlı korelasyon elde edilmemiş olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda homosistein değerleri ile diğer risk faktörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Renal ve tiroid disfonksiyonu, kanser, sedef hastalığı ve diyabetin yanı sıra çeşitli ilaçlar, alkol, tütün, kahve, ileri yaş ve menopoz gibi çeşitli hastalıkların orta derecede yüksek homosistein konsantrasyonları ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Homosisteinin düzeyinin diğer metbolik hastalıklara eşlik eden emilim bozuklukları gibi durumlardan ve kullanılan ilaçlara bağlı yapım ve yıkımının etkilendiği bilinmekle birlikte burada sunulan çalışmada diğer risk faktörleri ile homosistein düzeyleri arasında fark gösterilememiştir.

Volüm değerleri ve homosistein seviyeleri ile inme etyolojisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık. İlk yıllarda yapılan çalışmalarda homosistein ve aterotrombotik inme arasında ilişki üzerine yoğunlaşmışken son dönemde kardiyoembolik inme ve homosistein üzerinde yeterince çalışma yapılmıştır. Ayrı ayrı her iki inme tipi ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur [36,37,38,51,52]. Bizim çalışmamızda bu açıdan kardiyoembolik inme ve aterotrombotik inme arasında homosistein seviyesinin anlamlı bir fark oluşturmaması literatürle uyumludur.

Çalışmamızda NIHSS değerleri ile homosistein değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulduk. Aralarındaki ilişki pozitif yönlüydü. Yani NIHSS değerleri arttıkça homosistein değerleri de artmaktadır. Literatürde NIHSS ile ölçülen

inme şiddeti açısından hiperhomosisteinemi bağımsız bir risk faktörüdür [80]. Bizim çalışmamız bu açıdan literatür ile uyumludur. Yine inme şiddetinin ölçen bir ölçek olarak NİHSS inme volümüyle de pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur. İnme nedeniyle hasarlanan beyin dokusunun miktari arttıkça inmenin daha şiddetli olması beklenir bir sonuçtur. İnmeye yol açan tüm risk faktörlerinin yarattığı iskemi varlığında değişen nörotransmitter dengesi ve homosistein aracılığıyla tetiklenen hücre ölümü sonucunda iskemik alan artmaktadır. Bu da diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak yüksek homosistein seviyesine sahip hastalarda saptadığımız daha yüksek volümlü infarkt ve şiddetli inme ile ilişkilidir.

Çalışmamızda elde edilen veriler toplu olarak değerlendirildiğinde inme volümü ve şiddeti ile homosistein seviyeleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu görülmektedir. İskemik inme için risk oluşturan diğer durumlar ile benzer bir korelasyon saptanamamıştır. Bunun sonucunda yüksek homosistein seviyelerinin neden mi sonuç mu olduğu sorusu yanıt beklemektedir. Yapılan çalışmalarda da inme sonrası dönemde seri ölçümlerle homosistein seviyesinde uzun bir süreçte artış olduğu görülmüştür. Bu artışın büyük damar oklüzyonu, küçük damar tutulumu ve kardiyoembolik inmeler arasında fark göstermediği saptanmıştır. Biz de literatürde olduğu gibi hiperhomosisteineminin iskemik inme için hem bağımsız bir risk faktörü olduğunu hem de etkilenen iskeminin volümüyle birlikte iskemik olay sonrasında zaman içerisinde bir artış gösterdiğini düşünmekteyiz. Bunun yanında genel bilgiler kısmında sunulan homositein seviyesindeki yüksekliğin oluşan iskemiye bağlı hasarı ve serbest oksijen radikallerini arttırdığı, hücre ölümüne neden olduğu bilgilerinin ışığında homosisteinin yüksekliğinin infarkt volümü ve inme şiddeti için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varmaktayız. Yani homosistein hem inme için bir risk faktörü hem de gelişen inmenin şiddetini, iskeminin alanını genişleten kötü prognozla ilişkili bir belirteç olduğu kanaatindeyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. Bull World Health Organ. 1980;58(1):113-130.
2. Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. Neurology 1989; 39:1246.
3. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol 2019; 18:459.
4. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. Lancet. 2016;388(10046):761-75.
5. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Dayer M. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. Cochrane Database Syst Rev 2017; 8:CD006612.
6. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, et al. Global and regional burden of first ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet Glob Health 2013; 1:e259.
7. Arsava M. Beyin Damar Hastalıkları ve Demans. Ulusal Hastalık Yükü Çalışması Sonuçları ve Çözümleri 2017;9.
8. Kablan Y. İnme: Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. Gökçe M, editör. İnme - I. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.1-19.
9. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, et al. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. Neuroepidemiology 2015;45(3): 161-76
10. Feigin VL, Norrving B, George MG, Foltz JL, Roth GA, Mensah GA. Prevention of stroke: a strategic global imperative. Nat Rev Neurol 2016;12(9):501-12.
11. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy. Neurotherapeutics 2011;8(3):319-29
12. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993; 24:35.
13. Ay H, Furie KL, Singhal A, et al. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. Ann Neurol 2005; 58:688
14. Ay H, Benner T, Arsava EM, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. Stroke 2007; 38:2979
15. Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. Neurology 1989; 39:1246.
16. Brain embolism, Caplan LR, Manning W (Eds), Informa Healthcare, New York 2006.

17. Perkovic V, Rodgers A. Redefining blood-pressure targets: SPRINT starts the marathon. N Engl J Med 2015;373: 2175-8.
18. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. Am J Med Sci 2016;351(4):380-6.
19. Yaghi S, Elkind MS. Lipids and Cerebrovascular Disease: Research and Practice. Stroke 2015; 46:3322.
20. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364(9438):937-52
21. Iso H, Moriyama Y, Sato S, et al. Serum total homocysteine concentrations and risk of stroke and its subtypes in Japanese. Circulation 2004; 109:2766.
22. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014; 45:2160.
24. Heiss WD. The ischemic penumbra: how does tissue injury evolve? Ann N Y Acad Sci 2012;1268:26-34.
25. Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mechanisms of ischemic brain damage. Neuropharmacology 2008; 55:310.
26. Caplan LR. Basic pathology, anatomy, and pathophysiology of stroke. In: Caplan's Stroke: A Clinical Approach, 4th ed, Saunders Elsevier, Philadelphia 2009. p.22.
27. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. J Intern Med 2014;276(6):618-32.
28. K.S. McCully, Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis, Am. J. Pathol. 56 (1969) 111e128.
29. Balint B, Jepchumba VK, Guéant JL, Guéant-Rodriguez RM. Mechanisms of homocysteine-induced damage to the endothelial, medial and adventitial layers of the arterial wall. Biochimie. 2020;173:100-106.
30. H. Jakubowski, Homocysteine modification in protein structure/function and human disease, Physiol. Rev. 99 (2019) 555e604
31. X. Wu, L. Zhang, Y. Miao, et al., Homocysteine causes vascular endothelial dysfunction by disrupting endoplasmic reticulum redox homeostasis, Redox Biol. 20 (2019) 46e59.
32. J.A. Mitchell, F. Ali, L. Bailey, L. Moreno, L.S. Harrington, Role of nitric oxide and prostacyclin as vasoactive hormones released by the endothelium, Exp. Physiol. 93 (2008) 141e147.
33. L.H. Liu, Z. Guo, M. Feng, Z.Z. Wu, Z.M. He, Y. Xiong, Protection of DDAH2 overexpression against homocysteine-induced impairments of DDAH/ADMA/ NOS/NO pathway in endothelial cells, Cell. Physiol. Biochem. 30 (2012) 1413e1422.
34. S. Han, H. Wu, W. Li, P. Gao, Protective effects of genistein in homocysteine induced endothelial cell inflammatory injury, Mol. Cell. Biochem. 403 (2015) 43e49.

35. J. Li, M. Luo, N. Xie, J. Wang, L. Chen, Curcumin protects endothelial cells against homocysteine induced injury through inhibiting inflammation, Am. J. Transl. Res. 8 (2016) 4598e4604.
36. Z. Zhang, C. Wei, Y. Zhou, et al., Homocysteine induces apoptosis of human umbilical vein endothelial cells via mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress, Oxid. Med. Cell. Longev. 2017 (2017), 5736506.
37. J.C. Tsai, M.A. Perrella, M. Yoshizumi, et al., Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 91 (1994) 6369e6373.
38. M. Buemi, D. Marino, G. Di Pasquale, et al., Effects of homocysteine on proliferation, necrosis, and apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture and influence of folic acid, Thromb. Res. 104 (2001) 207e213.
39. A. Majors, L.A. Ehrhart, E.H. Pezacka, Homocysteine as a risk factor for vascular disease. Enhanced collagen production and accumulation by smooth muscle cells, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 17 (1997) 2074e2081.
40. K.A. Wilson, J.S. Lindholt, P.R. Hoskins, L. Heickendorff, S. Vammen, A.W. Bradbury, The relationship between abdominal aortic aneurysm distensibility and serum markers of elastin and collagen metabolism, Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 21 (2001) 175e178.
41. Z. Liu, H. Luo, L. Zhang, et al., Hyperhomocysteinemia exaggerates adventitial inflammation and angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm in mice, Circ. Res. 111 (2012) 1261e1273
42. . Li, Z.; Sun, L.; Zhang, H. Elevated plasma homocysteine was associated with hemorrhagic and ischemic stroke, but methylenetetrahydrofolate reductase gene c677t polymorphism was a risk factor for thrombotic stroke a multicenter case-control study in China. Stroke 2003, 34, 2085–2090
43. Currò M, Gugliandolo A, Gangemi C, Risitano R, Ientile R, Caccamo D. Toxic effects of mildly elevated homocysteine concentrations in neuronal-like cells. Neurochem Res. 2014;39(8):1485-1495.
44. . Han, L.; Wu, Q.; Wang, C. Homocysteine, ischemic stroke, and coronary heart disease in hypertensive patients: A Population-Based, Prospective Cohort Study. Stroke 2015, 46, 1777–1786.
45. Shi, Z.; Guan, Y.; Hou, Y.R. Elevated total homocysteine levels in acute ischemic stroke are associated with long-term mortality. Stroke 2015, 46, 2419–2425
46. Kwon, H.M.; Lee, Y.S.; Bae, H.J.; Kang, D.W. Homocysteine as a Predictor of Early Neurological Deterioration in Acute Ischemic Stroke. Stroke 2014, 45, 871–873
47. Vallance P. Homocysteine in Health and Disease. J R Soc Med. 2002;95(3):159.
48. Wuerthele SE, Yasuda RP, Freed WJ, Hoffer BJ. The effect of local application of homocysteine on neuronal activity in the central nervous system of the rat. Life Sci. 1982;31(24):2683-2691.
49. Ali, Z.; Troncoso, J.C.; Fowler, D.R. Recurrent cerebral venous thrombosis associated with heterozygote methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and sickle cell trait without homocysteinemia: An autopsy case report and review of literature. Forensic. Sci. Int. 2014, 242, e52–e55.

50. Luo, H.; Liu, B.; Hu, J.; Wang, X.; Zhan, S.; Kong, W. Hyperhomocysteinemia and Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphism in Cervical Artery Dissection: A Meta-Analysis. Cereb. Dis. 2014, 37, 313–322
51. Rong H, Huang L, Jin N, et al. Elevated Homocysteine Levels Associated with Atrial Fibrillation and Recurrent Atrial Fibrillation. Int Heart J. 2020;61(4):705-712.
52. Zhu M, Mao M, Lou X. Elevated homocysteine level and prognosis in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis. Biomarkers. 2019;24(4):309-316.
53. Li K, Zhang J, Qin Y, Wei YX. Association between Serum Homocysteine Level and Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis. Biomed Res Int. 2017;2017:7234528.
54. Piao X, Wu G, Yang P, et al. Association between Homocysteine and Cerebral Small Vessel Disease: A Meta-Analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018;27(9):2423-2430.
55. Finkelstein JD. The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. Eur J Pediatr. 1998;157 Suppl 2:S40-S44.
56. Moretti R, Caruso P. The Controversial Role of Homocysteine in Neurology: From Labs to Clinical Practice. Int J Mol Sci. 2019;20(1):231. Published 2019 Jan 8.
57. Brattsrom L, Israelson B, Lingarde F, Hultberg B. Higher total plasma homocysteine in vitamin B12 deficiency than heterozygosity for homocystinuria due cystathionine beta synthase deficiency. Metabolism, 1988;37:175-178.
58. Vermeulen EG, Stehouwer CD, Twisk JW, et al. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2000; 355:517.
59. Kang SS, Wong PW, Susmano A, et al. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease. Am J Hum Genet 1991; 48:536.
60. Kluijtmans LA, Young IS, Boreham CA, et al. Genetic and nutritional factors contributing to hyperhomocysteinemia in young adults. Blood 2003; 101:2483.
61. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, et al. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. JAMA 1993; 270:2693.
62. Bazzano LA, He J, Muntner P, et al. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. Ann Intern Med 2003; 138:891.
63. Shaws S, Jayatilleke E, Herbet V, Colman N. Cleavage of folates during ethanol metabolism. Biochem J, 1989;257: 277-280.
64. Deminice R, Ribeiro DF, Frajacomo FT. The Effects of Acute Exercise and Exercise Training on Plasma Homocysteine: A Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(3):e0151653. Published 2016 Mar 17.
65. Björkegren K, Svärdsudd K. Serum cobalamin, folate, methylmalonic acid and total homocysteine as vitamin B12 and folate tissue deficiency markers amongst elderly Swedes--a population-based study. J Intern Med. 2001;249(5):423-432.
66. Carmel R, Green R, Jacobsen DW, Rasmussen K, Florea M, Azen C. Serum cobalamin, homocysteine, and methylmalonic acid concentrations in a multiethnic elderly population: ethnic

and sex differences in cobalamin and metabolite abnormalities. Am J Clin Nutr. 1999;70(5):904-910.

67. Chauveau P, Chadefaux B, Coude M, Aupetit J. Hyperhomocysteinemia a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. Arch Intern Med, 1993 ;41: 72-77.
68. Zhang Q, Li S, Li L, et al. Metformin Treatment and Homocysteine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Nutrients 2016; 8.
69. Desouza C, Keebler M, McNamara DB, Fonseca V. Drugs affecting homocysteine metabolism: impact on cardiovascular risk. Drugs 2002; 62:605.
70. Arboix A. Stroke prognosis in diabetes mellitus: new insights but questions remain. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2009;7(10):1181-1185.
71. Zhou, Yongjing et al. “Hs-CRP in stroke: A meta-analysis.” Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry vol. 453 (2016): 21-7.
72. Alvarez-Perez FJ, Castelo-Branco M, Alvarez-Sabin J. Usefulness of measurement of fibrinogen, D-dimer, D-dimer/fibrinogen ratio, C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate to assess the pathophysiology and mechanism of ischaemic stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82(9):986-992.
73. Daly C, Fitzgerald AP, O'Callaghan P, et al. Homocysteine increases the risk associated with hyperlipidaemia. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2009;16(2):150-155.
74. Chen SF, Cui CL, Wu P, Xie NZ. Relationship of serum homocysteine level with nutritional status and HbA1c level in elderly inpatients. Int J Clin Exp Med. 2013;6(9):779-784. Published 2013 Sep 25.
75. Passaro A, Calzoni F, Volpato S, et al. Effect of metabolic control on homocysteine levels in type 2 diabetic patients: a 3-year follow-up. J Intern Med. 2003;254(3):264-271. doi:10.1046/j.1365-2796.2003.01184.x
76. Yoldas T, Gonen M, Godekmerdan A, Ilhan F, Bayram E. The serum high-sensitive C reactive protein and homocysteine levels to evaluate the prognosis of acute ischemic stroke. Mediators Inflamm. 2007;2007:15929.
77. 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.
78. Song IU, Kim YD, Kim JS, Lee KS, Chung SW. Can high-sensitivity C-reactive protein and plasma homocysteine levels independently predict the prognosis of patients with functional disability after first-ever ischemic stroke?. Eur Neurol. 2010;64(5):304-310.
79. Jeong SK, Seo JY, Cho YI. Homocysteine and internal carotid artery occlusion in ischemic stroke. J Atheroscler Thromb. 2010;17(9):963-969. doi:10.5551/jat.4796
80. Harris S, Rasyid A, Kurniawan M, Mesiano T, Hidayat R. Association of High Blood Homocysteine and Risk of Increased Severity of Ischemic Stroke Events. Int J Angiol. 2019;28(1):34-38.