Doi: 10.4274/npa.y6206

İskemik İnmede Karotis İntima Media Kalınlığı ve Homosistein Arasındaki İlişki

The Relationship Between Carotid Intima-media Thickness and Homosystein in Ischemic Stroke

Okan DELİKAN, Belgin PETEK BALCI*, Feriha ÖZER*, Gönül AKDAĞ*
Çorum Devlet Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Çorum, Türkiye
*Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: İskemik inmelerin büyük çoğunluğu aterosklerotik nedenlidir. Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, yüksek homosistein (HM) değerlerinin aterosklerozda rol aldığı kabul edilmektedir. Bu çalışmada, iskemik inme hastalarında; HM düzeyi ve aterosklerozun erken belirteçlerinden karotis intima media kalınlığı (KİMK) arasındaki ilişki araştırıldı.

Yöntemler: Akut iskemik serebrovasküler hastalık tanılı 81 hasta ve kontrol grubu olarak 41 sağlıklı gönüllü, prospektif olarak değerlendirildi. Hastaların kranial görüntülemeleri ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Grupların demografik verileri kaydedildi. HT, DM, kalp hastalıkları vb. risk faktörleri değerlendirildi. KİMK doppler ile ölçüldü ve HM, B12 vitamini, folat düzeyleri kaydedildi.

Bulgular: Gruplar arasında DM varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı. HT hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,001). Her iki grupta da; homosistein ile lipit profili arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Benzer şekilde KIMK ile lipit profili arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Folat ve B12 vitamini ile HM arasında negatif korelasyon saptandı. KİMK hastalarda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek (p<0,001) idi. B12 düşüklüğü hastalarda istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde fazla idi (p<0,05).

Sonuç: Çalışmamızda iskemik inmeli hastalarda; KİMK ile HM düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulamadık. Ancak yüksek HM değerlerinin aterosklerotik vasküler hastalıklara neden olduğu bilindiğinden HM yüksek kişilerde B12 vitamini replasmanı, iskemik inme önlenmesinde katkı sağlayabilir. *(Nöropsikiyatri Arşivi 2012; 49: 53-8)*

Anahtar kelimeler: İskemik inme, homosistein, karotis intima media kalınlığı

ABSTRACT

Objective: The vast majority of ischemic strokes occur due to atherosclerosis. Although the precise mechanism is unknown, high homocysteine (HM) levels are considered to play a role in the development of atherosclerosis. In this study, the relationship between high HM and carotid intima-media thickness (CIMT), as an early predictor of atherosclerosis, is evaluated in patients with ischemic stroke.

Methods: Eighty-one patients diagnosed with acute ischemic cerebrovascular disease and control group of 41 healthy volunteers were evaluated prospectively. The patients underwent cranial imaging, and neurological examinations were performed. The demographic characteristics of the groups were recorded. In addition, risk factors for ischemic stroke, such as hypertension (HT), diabetes mellitus (DM) and cardiac disease were evaluated. CIMT was measured using Doppler ultrasound, and HM vitamin B12, and folate levels were recorded.

Results: There was no significant difference between the groups for the presence of DM. In patients group, HT was statistically more frequent than in control group (p <0.001). In both groups, there was no relationship between HM levels and lipid profile. Similarly, there was no relationship between lipid profile and CIMT. HM was negatively correlated with folate and vitamin B12. CIMK was statistically higher in patients than in controls (p<0.001). Vitamin B12 deficiency was statistically higher in patients group (p<0.05).

Conclusion: In our study, we did not find statistically significant relationship between CIMT and HM levels in ischemic stroke patients. However, according to previous literature, high HM levels are known to cause atherosclerotic vascular disease. Therefore, vitamin B12 replacement in people with high HM levels can contribute to the prevention of ischemic stroke. *(Archives of Neuropsychiatry 2012; 49: 53-8)*

Key words: Ischemic stroke, homocysteine, carotid intima-media thickness

Giriş

İnme yüksek mortalite ve morbiditeye neden olan ve en sık görülen nörolojik hastalıktır. Tüm dünya toplumlarında kardiyovasküler hastalıklar ve kanserden sonra üçüncü en sık ölüm nedeni ve birinci sakatlık nedenidir (1). İnmenin birbirinden bağımsız risk faktörlerinin iyi belirlenmesi ve tedavi edilebilir olanların düzeltilmesi, inme ile mücadelede ilk sırada yer almaktadır. Akut iskemik inmelerin büyük çoğunluğu aterosklerotik nedenlidir (2). Aterosklerozda ilk rastlanan bulgu intimada yağlı çizgilenmelerdir, ardından intima tabakası media tabakasını da içine alacak şekilde kalınlaşır (3-5). Birçok deneysel ve kesitsel çalışmada, artan karotis intima media kalınlığı (KİMK) yaygın aterosklerozun geçerli bir endeksi ve

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Belgin Petek Balcı, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 529 44 00-1428 Gsm: +90 532 374 03 09 E-posta: belginp1@yahoo.com **Geliş tarihi/Received:** 02.07.2011 **Kabul tarihi/Accepted:** 02.02.2012
© Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © *Archives of Neuropsychiatry, published by Galenos Publishing.*

erken bir göstergesi olarak gösterilmiştir (6-8). KİMK ölçümünde Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS) kullanılmaktadır. KİMK'nın koroner arter hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar (SVH) gibi aterosklerotik hastalıklarla ilişkisi çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmaya çalışılmaktadır. Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, homosisteinin (HM) çeşitli düzeylerde damar endotel fonksiyon bozukluğuna yol açarak aterosklerozda rol aldığı kabul edilmektedir.

Bu çalışmada iskemik inmelerde HM düzeyi ile KİMK arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji kliniğinde akut iskemik serebrovasküler hastalık tanısı ile yatan 81 hasta ve kontrol grubu olarak yaş grubu uyumlu olan 41 kişi, prospektif olarak değerlendirilmeye alındı. Nörolojik muayene ve nörogörüntüleme yöntemleriyle kesin olarak doğrulanmış iskemik inme tanısı alanlar çalışmaya dahil edildi. Hepatik, renal ve endokrinolojik fonksiyonlarla ilişkili herhangi bir bozukluğu bulunanlar, sistemik malignitesi olanlar, vitamin B12 ve folik asit içeren herhangi bir preparat ya da antimetabolit etkilere sahip metotreksat, fenitoin vb. herhangi bir ilaç kullananlar, kardiyoembolik risk ya da bilinen başka inme risk faktörü taşıyanlar çalışmaya alınmadılar.

Klinik değerlendirmeye ve görüntüleme sonuçlarına dayanarak tüm iskemik inmeler BAH (Büyük arter hastalığı) ve KAH (Küçük arter hastalığı) olmak üzere 2 majör etyolojik alt tipte sınıflandırıldı .

Tüm hastalar bir nörolog tarafından muayene edildi ve bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG), elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve yüksek çözünürlüklü renkli doppler ultrasonografi (RDUS) (Bu inceleme HM, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri sonuçlarına kör olan bir radyolog tarafından yapıldı) incelemeleri yapıldı. Yaş, cinsiyet, mevcut hipertansiyon (HT) (sistolik kan basıncı (SKB) ≥140 mmHg ve diastolik kan basıncı (DKB) ≥90 mmHg), diabet DM (açlık kan glukozu 70-105 mg/dl), kardiyak hastalık bulgusu ya da öyküsünü içeren klinik bilgiler tüm bireyler için kaydedildi. Hastalar ve kontrol bireylerden, hastaneye kabullerinden sonra en az 12 saatlik gece boyu açlığı takiben sabah EDTA'lı tüplere venöz kan örnekleri alındı. Serum total kolesterol, yüksek dansiteli kolesterol (HDL), düşük dansiteli kolesterol (LDL), çok düşük dansiteli kolesterol (VLDL) ve trigliseritler (TG) standart enzimatik prosedürler kullanılarak ölçüldü. Normal değerler için sınır; total kolesterol <200 mg/dl, HDL> 40 mg/dl, LDL < 130 mg/dl, VLDL< 40mg/dl ve TG < 200 mg/dl kabul edildi. Total plazma HM düzeyi inme başlangıcından sonraki ilk 48 saat içinde ölçüldü. Plazma HM düzeyleri flüoresans polarizasyon immunoassay (FPIA) yöntemiyle belirlendi ve 15 µmol/L üzerindeki değerleri yüksek kabul edildi. Serum folik asit ve vitamin B12 düzeyleri, HM ölçümleri için toplanan kan örnekleriyle eşzamanlı olarak ölçüldü. Serum vitamin B12 ve folik asit düzeyleri electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) yöntemi ile ölçüldü. Vitamin B12 ve folik asid için referans aralıklar sırasıyla 214-914 pg/ml ve 3-7 ng/ml olarak alındı.

Karotis intima media kalınlığı ölçümü için hastalar, sırtüstü pozisyonda, başları arkaya doğru eğimli olacak şekilde yatırılarak; sağ ve sol karotis arterler, radyolog tarafından ultrasonografi cihazı ile (loqic 9 marka General Electric) 10 - 12 Mhz'lik lineer prob kullanılarak görüntülendi. Ana karotis arter bulbusundan itibaren ilk 2 cm'lik distal bölge içinde 1 cm'lik bir segment belirlendi ve elde edilen görüntüler bilgisayar ortamına aktarıldı. Bu görüntülerden özel bir intima-media kalınlığı ölçüm programı ile uzak kenar ölçüm yöntemine dayanılarak, ele alınan segmentin en üst ve ortalama değerleri saptandı ve ölçüm her iki ana karotis arter için de uygulandı. Daha sonra, bu değerler ayrı ayrı ve ortalamaları alınarak değerlendirildi.

Kontrol grubu olarak iskemik inme geçirmemiş, yaş grubu uyumlu 41 sağlıklı kişi değerlendirildi. Anamnezlerinde yaşları, cinsiyetleri, inme risk faktörleri, ailede inme öyküsü değerlendirildi. Sistemik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Kan tetkikleri ve KİMK ölçümleri yapıldı.

İstatistik değerlendirme SPSS programının 15 sürümü kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, ortanca, standart sapma, minimum, maksimum) kullanıldı. Sayısal değişkenler normal dağılım göstermediği için bağımsız gruplar arasındaki karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile, sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearmen's rho korelasyon kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler için grup karşılaştırmaları çapraz tablo istatistikleri ile analiz edildi. Çapraz tablo istatistikleri için Ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel olarak p<0,05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya yaş ortalamaları 70,2 (SD±9,6) yıl olan 32 kadın, 49 erkek toplam 81 iskemik inme hastası ve yaş ortalamaları 67,3 (SD±9,2) yıl olan 16 kadın, 25 erkek toplam 41 kontrol grubu dahil edildi. Tüm olguların RDUS ile KİMK ölçümü yapıldı. 1mm üzerindeki KİMK değerleri patolojik kabul edildi. Buna göre 25 (%31) hastanın KİMK değeri <1mm, 56 (%69) hastanın KİMK değeri >1mm tespit edildi.

Grupların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi. Her iki grupta vasküler hastalıklar için risk faktörlerinden DM varlığı açısından anlamlı fark saptanmazken (hasta %25,9; kontrol %29,3 p=0,695); hasta grupta HT kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (hasta %56,8, kontrol %19,5 p<0,001).

Grupların serum HM, lipit, folat ve B12 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken; KİMK>1 mm olması hastalarda (%69,1) kontrol grubuna göre (%34,1) istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Tablo 1). Hasta ve kontrol gruplarında KİMK ortalaması ve %95 güven aralıkları Şekil 1'deki grafikte gösterilmiştir.

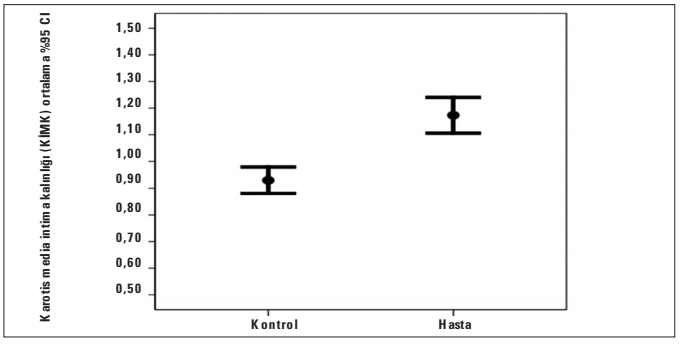
Hasta ve kontrol gruplarının patolojik değerlerdeki serum lipit ve folat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi (p>0,05). B12' nin 200 mg/dl'nin altında olması hasta grupta (%51,9) kontrol grubuna göre (%31,7) istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p<0,05) (Tablo 2). İki grup arasında serum lipit, folat, B12 düzeyleri ile HM ve KİMK ilişkisi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu.

Hem hasta hemde kontrol grubunda KİMK ve homosistein ile lipit profili, folat ve B12 düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Hastalar, alt grup analizleri yapabilmek için enfarkt tiplerine göre küçük arter hastalığı (KAH) ve büyük arter hastalığı (BAH) olarak ikiye ayrıldı. KAH grubunda yaş ortalamaları 69,71 (SD±10,46) yıl olan 12 kadın, 12 erkek toplam 24 hasta, BAH grubunda yaş ortalamaları 70,37 (SD±9,33) yıl olan 20 kadın, 37 erkek toplam 57 hasta bulunuyordu. BAH ve KAH alt grupları arasında yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları, DM, HT varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Ayrıca gruplar arasında KİMK, serum HM, lipit, folat ve B12 ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi (p>0,05) (Tablo 3).

Hastalar, serum HM değerlerine göre homosistein<15 µmol/L ve homosistein >15 µmol/L iki gruba ayrıldılar. İlk grupta yaş ortalamaları 69,53 (SD±10,73) yıl olan 18 kadın, 22 erkek toplam 40 hasta, ikinci grupta yaş ortalamaları 70,80 (SD±8,48) yıl olan 14 kadın, 27 erkek toplam 41 hasta mevcuttu. İki grup arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05). DM ve HT görülme oranı benzerdi. Gruplar arasında hem serum lipit, folat, B12 ve KİMK ortalamaları; hem de patolojik düzeylerdeki serum lipit, folat, B12 değerleri ve KİMK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi (p>0,05).

Hastalar KİMK'na göre ayrıldığında; KİMK<1mm ve yaş ortalamaları 69,60 (SD±9,39) yıl olan 12 kadın, 13 erkek toplam 25 kişi, KİMK>1mm ve yaş ortalamaları 70,43 (SD±9,79) yıl olan 20 kadın, 36 erkek toplam 56 kişi olan iki grup belirlendi. Gruplar arasında yaş ortalamaları, cinsiyet oranları, DM ve HT varlığı, serum lipit, HM, folat ve B12 düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi (p>0,05) . Hastalar ve kontrol grubu KİMK açısından karşılaştırıldığında; KİMK inme grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0,001) (Tablo 1).



Şekil 1. Çalışma gruplarında KİMK ortalama ve %95 güven aralıkları

Tablo 1. Grupların HM, KIMK, lipit, folat ve B12 ortalamaları açısından karşılaştırılmaları

	Hasta (n=81)	Kontrol (n=41)	p
Trigliserid mg/dl	151,9±80,6	129,5±56,6	0,370
Total Kolesterol mg/dl	189,9±44,5	179,9±57,6	0,410
HDL mg/dl	37,7±8,8	42,4±16,2	0,094
LDL mg/dl	126,6±36,4	120,3±37,3	0,443
VLDL mg/dl	28,1±17,0	27,7±14,2	0,584
Folat ng/ml	6,4±3,8	5,9±3,8	0,222
B12 pg/ml	298,2±290,6	333,3±321,6	0,272
HM µmol/L	16,7±8,9	15,3±8.0	0,580
KİMK mm	1,2±0,3	0,9±0,2	<0,001

HDL: Yüksek dansiteli kolesterol, LDL: Düşük dansiteli kolesterol, VLDL: Çok düşük dansiteli kolesterol, B12: B12 vitamini, HM: Homosistein, KIMK: Karotis intima media kalınlığı

Tablo 2. Grupların patolojik düzeylerdeki serum lipit, folat, B12 durumları

	Hasta (n=81)	Kontrol (n=41)	p
Trigliserid >150 mg/dl	21 (%25,9)	7 (%41,5)	0,272
T. Kolesterol >200 mg/dl	29 (%35,8)	17 (%17,1)	0,542
HDL <30 mg/dl	12 (14,8)	8 (%19,5)	0,508
LDL ><130 mg/dl	33 (%40,7)	13 (%31,7)	0,331
VLDL <40 mg/dl	14 (%17,3)	7 (%17,1)	0,977
Folat <3 ng/ml	19 (%23,5)	8 (%19,5)	0,620
B12 <200 pg/ml	42 (%51,9)	13 (%31,7)	0,0035 HDL:

Yüksek dansiteli kolesterol, LDL: Düşük dansiteli kolesterol, VLDL: Çok düşük dansiteli kolesterol, B12: B12 vitamini, HM: Homosistein, KIMK: Karotis intima media kalınlığı

Tartışma

İskemik inmenin majör risk faktörleriyle ateroskleroz arasında pozitif bir ilişki olmasına karşın, bazı kişilerin klinik açıdan asemptomatik olması, subklinik aterosklerozun belirlenmesinde zorluklar oluşturmaktadır (9). Aterosklerozda ilk rastlanan bulgu intima media kalınlığı artışıdır. Subklinik aterosklerozu ortaya çıkarmak KİMK'ndaki değişiklikleri RDUS yardımıyla göstererek mümkündür (10-12). KİMK ilk olarak 1986'da Pignoli ve arkadaşları tarafından ölçülmüştür (13). KİMK'ndaki değişikliklerin hem koroner ve serebrovasküler arter hastalığının ciddiyetini ortaya koymakta hem de gelecekteki kardiyovasküler ve serebrovasküler olayları tahmin etmekte yardımcı olabileceği bildirilmiştir (14,15).

Daniel ve arkadaşları kardiovasküler hastalığı olmayan 65 yaş ve üzerindekilerde yaptıkları çok merkezli çalışmada; inme veya miyokard infaktüsü MI relatif riskinin KİMK ile arttığı ve bu risk artışının yaş ve cinsiyet ile uyumlu olduğunu bildirmişlerdir (16). Georgios Tsivgoulis ve arkadaşları inme geçiren 238 hastada yaptıkları çalışmada; KİMK'daki her 0,1 mm'lik artışın inme riskini %18 arttırdığını göstermişlerdir (17). Biz çalışmamızda 1 mm. ve üzerindeki ölçüm değerini artmış sınır

Tablo 3. Hastaların enfarkt tiplerine göre KİMK, serum HM, lipit, folat, B12 ortalamalarının değerlendirilmesi

	KAH (n=24)	BAH (n=57)	p
Homosistein µmol/L	14,26±7,83	17,66±9,20	0,132
KMIK mm	1,15±0,27	1,22±0,36	0,626
T.Kolesterol mg/dl	198,17±53,57	186,40±40,17	0,456
Trigliserid mg/dl	160,13±90,18	148,37±76,83	0,417
HDL mg/dl	37,58±8,55	37,75±9,01	0,864
VLDL mg/dl	31,40±22,03	26,72±14,43	0,279
LDL mg/dl	131,64±44,41	124,42±32,64	0,756
Folat ng/ml	5,64±3,58	6,72±3,85	0,149
B12 pg/ml	265,21±196,83	312,14±322,62	0,812

KAH: Küçük arter hastalığı, BAH: Büyük arter hastalığı, HDL: Yüksek dansiteli kolesterol, LDL: Düşük dansiteli kolesterol, VLDL: Çok düşük dansiteli kolesterol, B12: B12 vitamini, HM: Homosistein, KIMK: Karotis intima media kalınlığı

Archives of Neuropsychiatry 2012; 49: 53-8
Nöropsikiyatri Arşivi 2012; 49: 53-8

değer olarak kabul ettik ve KİMK'nı inme grubunda kontrol grubuna göre literatürü destekler biçimde istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk (p<0,001) (8). Ancak KİMK ile HT, DM, lipit profili, B12 ve folat düzeyi arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık.

Homosisteinin, inme ve koroner hastalık gibi vasküler olaylara neden olan bir risk faktörü olup olmadığı konusunda henüz bir fikir birliği bulunmamakla birlikte akut hiperhomosisteinemi (HHM)'nin endotelyal disfonksiyona neden olduğu, bunun da serebrovasküler reaktiviteyi etkileyerek aterom gelişimini kolaylaştırdığı gösterilmiştir (6). McCully 1969 yılında, yükselmiş plazma HM konsantrasyonları ile vasküler hastalık arasındaki bağlantıya ilişkin ilk klinik gözlemi yapmış (18) ve daha sonra da artmış plazma HM'nin aterosklerotik vasküler hastalıklara neden olabileceği çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur (19-22). Brattstrom ve arkadaşlarının yaptıkları bir meta-analiz çalışmasında, HM'nin 5 µmol/L artması halinde, görece kardiyovasküler ve serebrovasküler olay riskini erkek ve kadınlarda sırasıyla 1,6 ve 1,8 kat arttırdığı belirtilmiştir (23). Literatürde bazı çalışmalarda, artmış plazma HM düzeyinin iskemik inmeyi de içeren aterotrombotik vasküler hastalıklarla birlikte olduğu ve diğer bilinen vasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak iskemik inme için artmış risk oluşturmasının akla yatkın olduğu belirtilmekle beraber randomize kontrollü çalışmalarla bu ilişkinin kurulamadığı vurgulanmıştır (24,25). Biz de çalışmamızda homosistein ile inme arasında anlamlı ilişki bulamadık.

Pek çok çalışma HM düzeyleri ile KİMK arasındaki ilişkiyi ortaya koymakta hatta HHM'nin genel nüfusta artan KİMK ve plak oluşumu için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ileri sürmektedir (26,27). Yakın tarihli bazı araştırmaların sonuçları ise tam aksi şekilde HM ile KİMK arasında herhangi bir ilişki olmadığını söylemektedir (28-30). Biz de çalışmamızda KİMK ile HM arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ortaya koyamadık (P:0,580).

Homosistein düzeyi ile DM ve lipitler arasında anlamlı bir ilişki bulunmaz iken (31,32), HM ile HT arasında kuvvetli bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (33-35). Biz çalışmamızda HM ile HT, DM ve lipitler arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık. HM ile HT arasında kuvvetli ilişki olduğunu söyleyen çalışmalar incelendiğinde; HM düzeylerinin çok yüksek olduğunu, bizim hastalarımızdaki yüksekliğin ise bunlarla kıyaslandığında hafif bir yükseklik olduğu görülmektedir (33-35). Buradan hareketle; HM'nin belirli bir düzeyden sonra kan basıncı üzerinde olumsuz etkiye neden olabileceğini öne sürmek mümkündür.

Vitamin B12 ve folat, HM metabolizmasında çok önemli yere sahiptir. HM'nin remetilasyon yolu ile metiyonine metabolize olması, metiyonin sentetaz enzimi aracılığı ile olur. Bu enzimin kofaktörü B12 vitamini, substratı ise metiltetrahidrofolatdır. Folat ve B12 vitaminlerinin dışarıdan yetersiz alımı veya başka nedenlere bağlı serum konsantrasyonlarının düşmesi HM yükselmesine yol açmaktadır (36,37). Bunun tersi de doğrudur. Folat ve B12 vitamini alımının artırılması plazma HM düşmesini sağlamaktadır (38). Ancak B kompleks vitaminleri ve folik asit takviyeleri ile HM nin konsantrasyonlarını azaltan çalışmalar birbiriyle çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Bazı çalışmalarda HM konsantrasyonlarının düşürmenin azalmış inme ve koroner risk ile ilişkili olmadığı gösterilmişken (39,40); Wang ve arkadaşları yaptıkları çalışma iskemik inme sıklığının B kompleks vitaminleri takviyesiyle önemli ölçüde azaldığı, ancak tekrarlayan inme durumunda bu etkinin görülmediğini ortaya koymuştur (41). Ayrıca HOPE-2 çalışmasında homosistein düşürücü tedavinin inme riskini azalttığı fakat inme şiddetinde etkili olmadığı saptanmıştır (42). Çalışmamızda HM ile Folat ve B12 vitamini arasında ters ilişki saptanmıştır. Negatif korelesyon B12 ile istatiksel olarak anlamlı (p<0,0035) folat ile istatiksel olarak anlamlı değildir (P:0,147). Bu durum bizim olgu ve kontrol grubumuzun beslenme rejimiyle açıklanabilir. Çalışmaya alınan grubun tamamına yakını ekonomik nedenlerle kırmızı eti çok seyrek tüketirken, ülkemiz mutfağının zengin sebze çeşitleri, unlu mamüller, tahıl ve kuru baklagillerden zengin yöresel mutfağı ile beslenen kişilerdi. Bu nedenle grubun ezici çoğunluğunda B12 değerleri düşük, folat değerleri normal saptandı.

Yayınlanmış bir çok çalışmada HM yüksekliğinin erkek cinsiyette daha fazla olduğu gösterilmiştir (32,43,44). Ganji ve arkadaşları NHANES III çalışmasında erkeklerde kadınlara göre 1,9 µmol/L daha yüksek HM düzeyi bildirmişlerdir (45). Bizim çalışmamızda da HM yüksekliği erkeklerde kadınlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,011).

İnme riski açısından ele alındığında; çalışmamızda, hastalarda HT oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (hasta %56,8, kontrol %19,5 p=0,050) ve literatürle uyumlu bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubunun DM oranlarında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (hasta %25,9; kontrol %29,3 p=0,695). Literatürde yer alan bazı çalışmalara benzer şekilde total kolesterol ve diğer lipid değerleriyle inme arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Literatürde KİMK kalınlığı ile iskemik inmenin alt tipleri arasındaki ilişkiyi inceleyen fazla çalışma yoktur (8). Genelde iskemik inmenin alt tiplerinin hemen hemen hepsinde KİMK ile önemli ilişki saptanmıştır (46,47). Ancak son yıllarda yapılan birkaç çalışmada KİMK ortalamalarının BAH'ta KAH'a oranla daha fazla olduğu ortaya koyulmuştur (47-49). Bizim çalışmamızda da literatürü destekler biçimde BAH'da KİMK ortalaması KAH'a göre daha yüksek bulunmuştur (KAH 1,15 mm, BAH 1,22 mm) ancak ikisi arasında istatiksel fark saptanmamıştır (p= 0,626).

Eikelboom ve arkadaşlarının bir olgu-kontrol çalışmasında, HHM büyük damar hastalığıyla daha az bağlantılı olduğu bulunmuş ve diğer etyolojik alt gruplarla herhangi bir korelasyon belirlenememiştir (50). Hirayasu ve arkadaşları, laküner enfarktta HM düzeyini daha yüksek bulmuşken; L.Pametti ve arkadaşları büyük arter oklüzyonunda HM düzeyini yüksek bulmuştur (51,52). Çalışmamızda iskemik inme alt tipleri ile homosistein arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Literatürde de bu konuda bir fikir birliği henüz oluşmamıştır. Bunun için geniş serilerde yapılmış yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Aterosklerozun erken bir belirteci olan intima media kalınlığını non-invaziv olarak ölçen RDUS tekniği iskemik inme riskini belirlemeye katkısı açısından faydalı, prospektif çalışmalarda tekrarı kolay, kısa süren ve ucuz bir inceleme yöntemidir. KİMK ile iskemik inmenin risk faktörlerinin ilişkisi ise değişkendir. KİMK'daki her 0,1 mm'lik artışın inme riskini %18

arttırdığı bildirilmektedir (17). Biz çalışmamızda 1 mm. ve üzerindeki ölçüm değerini artmış sınır değer olarak kabul ettik ve KİMK'nı inme grubunda kontrol grubuna göre literatürü destekler biçimde istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk (p<0,001) (8). Ancak KİMK ile HT, DM, lipit profili, B12 ve folat düzeyi arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. Çalışmamızda iskemik inme ve inmenin alt grupları ile homosistein yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Ayrıca KİMK ile HM arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki olmadığını (P:0,580) ve erkek cinsiyette HM'nin kadınlara göre istatiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu (p<0,011) gösterdik.

HM yüksekliği ile KİMK arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki ortaya koyamasak da, HM yüksekliğinin aterosklerozun erken bir belirteci olan KİMK'nı arttırdığını söylemek mümkündür. Ayrıca çalışmamızda HM ile HT, DM, lipit profili arasında da istatiksel olarak anlamlı ilişki bulamazken, inme ile HT arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Kontrol edilebilir risk faktörlerinden HT'un tedavisi ve kontrol altında tutulması inmeden korunmada oldukça önemlidir.

Çalışmamızda HM metabolizmasında çok önemli yere sahip olan folat ve B12 vitamini ile HM arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu korelasyon B12 ile istatiksel olarak anlamlı (p<0,011), folat ile anlamlı değildir (P:0,147). Bu bilgi ve bazı literatürler ışığında HM yüksek grupta dışarıdan B12 vitamini replasmanının iskemik inmeden korunmada çözüme katkı sağlayacağını söyleyebiliriz.

Kaynaklar

1. Kural E. İnme epidemiyolojisi Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 2. Baskı: 2002 Güneş Kitabevi Ltd Şti. Türkiye s.n: 39-40.
2. Biller J, Love BB. Vascular Disease of the Nervous System. Ed: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, Neurology in Clinical Practice. 5rd Edition Butterwordt- Heinemann, USA; 2008; s.1166-67.
3. Merritt CRB. Physics of ultrasound. In: Rumack CM, Wilson S, Charboneau JM, Johnson J, eds. Diagnostic Ultrasound. 3rd ed. St. Louis, Mo: Elsevier Mosby, 2005: 885-916.
4. Berkow R, Fletcher A J, Chir B. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Sixteenth Edition, Rahway, N.J.: Merck Research Laboratories; 1992; 406-14.
5. Gonzales FC, Doan T H, Han S S, et al. Vascular Imaging: Angiography and the New Modalites. Extracranial Vascular Angiogaphy. Radiologic Clinics of North America 1986; 24:419-51.
6. Nikic P, Savic M, Jakovljevic V et al. Carotid atherosclerosis, coronary atherosclerosis and carotid intima-media thickness in patients with ischemic cerebral disease: Is there any link? Exp Clin Cardiol 2006; 11:102-6.
7. Kiechl S, Willeit J. The natural course of atherosclerosis. Part I:Incidence and progression. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19:1484-90.
8. Gnasso A, Carallo C, Irace C et al. Association between intimamedia thickness and wall shear stress in common carotid arteries in healthy male subjects. Circulation 1996; 94:3257-62.
9. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. Circulation 2000; 101:E16-22.
10. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. Circulation 1997; 96:1432-7.
11. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med 1999; 340:14-22.
12. Touboul PJ, Elbaz A, Koller C et al. Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction: The Etude du Profil Genetique de l'Infarctus Cerebral (GENIC) case-control study. The GENIC Investigators. Circulation 2000; 102:313-8.
13. Pignoli P, Tremoli E, Poli A et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation 1986; 74:1399-406.
14. Bots ML, Breslau PJ, Briet E et al. Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam Elderly Study. Hypertension 1992; 19:717-20.
15. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. Stroke 1992; 23:1752-60.
16. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. Carotid- Artery Intima-media Thickness as a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older adults. N Engl J Med 1999; 340:14-22.
17. Tsivgoulis G, Vemmos K, Papamichael C et al. Common Carotid Artery Intima-Media Thickness and the Risk of Stroke Recurrence. Stroke 2006; 37:1913-6.
18. McCully KS. Vascular pathology of Homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol 1969; 56:111-28.
19. Ralph L. Pathogenesis classification and epidemiology of cerebrovascular disease. Rowland PL. Merrit's Neurology. Tenth Edition 2000; 35:217-274.
20. Finkelstain JD. Homocysteine: A history in progress. Nutr Rev 2000; 58:193-204.
21. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. New Eng J Med 1998; 338:1042-50.
22. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in U.S. physicians. JAMA 1992; 268:877-81.
23. Brattstrom L, Israelsson B, Norrving B, et al. Impaired homocysteine metabolism in early-onset cerebral and peripheral occlusive arterial disease. Effects of pyridoxine and folic acid treatment. Atherosclerosis 1990; 81:51-60.
24. Nygård O, Vollset SE, Refsum H et al. Total homocys¬teine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocys¬teine Study. JAMA 1995; 274:1526-33.
25. Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıklar Türk Kardiyol Dern Arş 2000; 29:181-90.
26. McQuillan BM, Beilby JP, Nidorf M et al. Hyperhomocysteinemia but not the C677T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase is an independent risk determinant of carotid wall thickening. The Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS). Circulation 1999; 99:2383-8.
27. Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M et al. Carotid artery intimal medial walls thickening and plasma homocysteine in asymptomatic adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Circulation 1993; 87:1107-13.
28. Voutilainen S, Alfthan G, Nyyssonen K et al. Association between elevated plasma total Homocysteine and increased common carotid artery wall thickness. Ann Med 1998; 30:300-6.
29. Durga J, Verhoef P, Bots ML et al. Homocysteine and carotid intimamedia thickness: A critical appraisal of the evidence. Atherosclerosis 2000; 176:1-19.
30. Ntaios G, Savopoulos C, Hatzitolios A et al. Homocysteine and carotid intima-media thickness in ischemic stroke patients are not correlated. Neuropsychiatr Dis Treat 2008; 4:477-9.
31. Rothenbacher D, Fischer HG, Hoffmeister A et al. Homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase genotype: association with risk of coronary heart disease and relation to inflammatory, hemostatic, and lipid parameters. Atherosclerosis 2000; 162:193-200.
32. Nygard O, Vollset SE, Refsum HM et al. Total homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. JAMA 1995; 274:1526-33.
33. Sutton K, Bostom A, Selhub J et al. High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults. Circulation 1997; 96:1745-9.

34. Araki A, Sako Y, Fukushima Y et al. Plasma sulfydryl-containing amino acids in patients with cerebral infarction and in hypertensive subjects. Atherosclerosis 1989; 79:139-46.
35. Bowman TS, Gaziano JM, Stampfer MJ et al. Homocysteine and risk of developing hypertension in men. J Hum Hypertens 2006; 20:631-4.
36. Kang SS, Wong PW, Norusis M. Homocysteinemia due to folate deficiency. Metabolism 1987; 36:458-62.
37. Brattstrom L, Israelsson B, Lindgarde F et al. Higher total plasma homocysteine in vitamin B12 deficiency than in heterozygosity for homocystinuria due to cystathionine β-synthase deficiency. Metabolism 1988; 37:175-8.
38. Rasmussen LB, Ovesen L, Bulow I et al. Folate intake, lifestyle factors, and homocysteine concentrations in younger and older women. Am J Clin Nutr 2000; 72:1156-63.
39. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. N Engl J Med 2006; 354:1567-77.
40. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. JAMA 2004; 291:565-75.
41. Wang X, Qin X, Demirtas H et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. Lancet 2007; 369:1876-82.
42. Saposnik G, Ray JG, Sheridan P et al; Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 Investigators. Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: additional findings from the HOPE 2 trial. Stroke 2009; 40:1365-72.
43. Graham IM, Daly LE, Refsum HM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. JAMA 1997; 277:1775-81.
44. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Zeimbekis A et al. The association between lifestyle- related factors and plasma homocysteine levels in healthy individuals from the "ATTICA" Study. Int J Cardiol 2005; 98:471-7.
45. Ganji V, Kafai MR; Third National Health and Nutrition Examination Survey. Demographic, health, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Am J Clin Nutr 2003; 77:826-33.
46. Touboul PJ, Elbaz A, Koller C et al. Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction: The Etude du Profil Genetique de l'Infarctus Cerebral (GENIC) case-control study. The GENIC Investigators. Circulation 2000; 102:313-8.
47. Cupini LM, Pasqualetti P, Diomedi M et al. Carotid artery intimamedia thickness and lacunar versus nonlacunar infarcts. Stroke 2002; 33:689-94.
48. Sahoo R, Krishna MV, Subrahmaniyan DK et al. Common carotid intima-media thickness acute ischemic stroke: A case control study. Neurol India 2009; 57:627-30.
49. Pruissen DM, Gerritsen SA, Prinsen TJ et al. Carotid intima-media thickness is different in large- and small-vessel ischemic stroke: The SMART study. Stroke 2007; 38:1371-3.
50. Eikelboom JW, Hankey GJ, Anand SS et al. Association between high homocyst(e)ine and ischemic stroke due to large- and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke. Stroke. 2000; 31:1069-75.
51. Parnetti L, Caso V, Santucci A et al. Mild hyperhomocysteinemia is a risk factor in al etiological subtypes of stroke. Neurol Sci 2004;25:13-7.
52. Iso H, Moriyama Y, Sato S et al. Serum total homocysteine concentrations and risk of stroke and its subtypes in Japanese. Circulation 2004; 109:2766-72.