

بررسی سطح هموسیستئین سرم در مبتلایان به CVA از نوع ایسکمیک انفارکت

دکتر سید علی رودباری* - دکتر احمد عینی**

*استادیار گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گیلان

**دستیار نورولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گیلان

تاریخ دریافت مقاله: ۸۵/۷/۲۰

تاریخ پذیرش: ۸۵/۱۰/۱۵

چکیده

مقدمه: استروک ایسکمیک شیوع فراوان و مرگ و میر بالا دارد و عوارض، هزینه‌های درمان و مراقبت زیاد بدنال دارد. شناخت فاکتورهای خطر استروک پیشگیری از آن را بهتر می‌کند. با وجودی که در چندین مطالعه، هیپرهموسیستئینی فاکتور خطر برای ایجاد استروک ایسکمیک عنوان شده، انجام بررسی‌های دیگر ارتباط بین این دو را تایید کرده است.

هدف: تعیین سطح هموسیستئین خون در مبتلایان انفارکت ایسکمیک بستری در بیمارستان پورسینای رشت در سال‌های ۸۵ - ۱۳۸۴ مواد و روش‌ها: در مطالعه‌ای توصیفی از بیماران استروک ایسکمیک بستری، بر اساس تظاهرات بالینی و یافته‌های تصویربرداری و با در نظر گرفتن معیارهای خروج از مطالعه؛ ۲۰۰ نفر انتخاب شدند و سطح هموسیستئین خون آنها بر پایه مشاهده‌ی آزمایشگاهی ارزیابی شد. در این بیماران سابقه مصرف سیگار نیز مورد بررسی قرار گرفت. سیگاری بودن بر اساس مصرف روزانه حداقل ۲۰ عدد سیگار و به مدت حداقل ۸ سال (8Pack/year) بود.

نتایج: ۲۴/۵٪ بیماران سطح هموسیستئین خون نرمال (زیر ۱۰ میکرومول در لیتر)، ۳۴٪ افزایش مختصر (۱۴/۹۹ - ۱۰ میکرومول در لیتر)، ۳۶/۵٪ افزایش متوسط (۹۹ - ۲۹/۱۵ میکرومول در لیتر) و ۵٪ افزایش بینابینی (۱۰۰ - ۳۰ میکرومول در لیتر) داشتند. در هیچ یک افزایش شدید (> 100 میکرومول در لیتر) به دست نیامد. ۸٪ آن‌ها سیگار مصرف می‌کردند و ارتباط آماری معنی‌دار بین مصرف سیگار و سطح هموسیستئین بدست نیامد ($p=0/053$).

نتیجه‌گیری: هیپرهموسیستئینی فاکتور خطر استروک ایسکمیک است و نقش خود را مستقل از سیگار ایفا می‌کند. بنابراین ممکن است تجویز ویتامین‌های گروه B و فولات که سطح سرمی هموسیستئین را کاهش می‌دهند، نقشی در کاستن این عامل خطر داشته باشند.

کلید واژه‌ها: سکنه مغزی عروقی / عوامل خطر / هموسیستئین

مقدمه

خطر دیگر بجز موارد یاد شده باشد. این احتمال از آنجا تقویت می‌شود که تنها دو سوم موارد استروک با فاکتورهای خطر شناخته شده همراه است (۱۵ و ۵).

افزایش هموسیستئین خون یکی از این فاکتورهاست که کمتر شناخته شده و باعث افزایش و تسریع روند آترواسکلروز و استروک ناشی از آن می‌شود.

برای نخستین McCully بار ارتباط بین هیپرهموسیستئینی و آترواسکلروز را یادآور شد و با بررسی بیش از ۲۰ مطالعه‌ی مورد-شاهدی و مقطعی درصدد تأیید این نظریه برآمد.

بررسی‌های بعدی بر نظریه وی مبنی بر تأثیرافزایش هموسیستئین خون به عنوان فاکتور خطر در آترواسکلروز صحه گذاشتند. بر این اساس هیپرهموسیستئینی با اثر

مهم‌ترین علت استروک، آتروترومبوز شریانی ناشی از آترواسکلروز است (۲ و ۱). مهم‌ترین عوامل خطر آن سن بالا، مرض قند، فشار خون بالا، افزایش میزان چربی‌های خون و مصرف سیگار است که همه این عوامل - مثل سن و جنس - قابل تغییر نیستند و برای کاهش آن‌ها باید بررسی‌ها را بر عوامل قابل تعدیل معطوف داشت.

از طرف دیگر عوامل خطر یاد شده قابل تعمیم به کل موارد استروک نیستند (۳) زیرا به رغم تأثیر نسبی کنترل آن‌ها، تدابیر اتخاذ شده برای پیشگیری از حمله‌های استروک در تعداد قابل توجهی از این بیماران با شکست مواجه شده است (۴). پس، چرا با وجود کنترل این فاکتورها، باز هم موارد متعدد حملات استروک روی می‌دهد؟ شاید یک دلیل آن وجود فاکتورهای

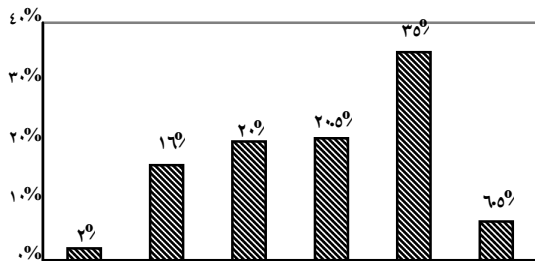
افزایش شدید: $100 >$ میکرومول در لیتر معیارهای خروج از طرح شامل این موارد بود: بیماری مزمن کلیه، آنمی پرنیسیوز، کم کاری تیروئید، برخی سرطان‌ها نظیر بدخیمی‌های پستان، تخمدان و پانکراس و سابقه شیمی‌درمانی، سابقه مصرف متوترکسات، توفیلین و فنی‌توئین که این افراد پس از گرفتن شرح حال، پرکردن پرسشنامه، معاینه فیزیکی و بررسی آزمایشگاهی کنار گذاشته شدند.

به‌رغم این که سیگار نیز یک فاکتور مستقل و مینور آترواسکلروز است، چون نقش آن به عنوان عامل افزایش‌دهنده میزان هموستتین خون مورد سؤال بود، به صورت یک متغیر وارد مطالعه شد و مصرف 8pack/year به بالا به عنوان عامل خطر افزایش‌دهنده هموستتین در نظر گرفته شد.

سرانجام اطلاعات با آزمون Chi square بررسی شد و با نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

نتایج

۴۲٪ (۸۴ نفر) افراد مرد و ۵۸٪ (۱۱۶ نفر) زن بودند. میانگین سنی آنها ۶۴/۲۳ سال بود (۸۶-۳۷ساله). میانگین سطح سرمی هموستتین ۱۵/۰۳ میکرومول در لیتر بود (۴/۳۸-۵ میکرومول در لیتر بدست آمد). بیماران به ۶ رده‌ی سنی گروه‌بندی شدند (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۲ نشان‌دهنده توزیع فراوانی وضعیت هموستتین در بیماران است. در مطالعه ما مصرف سیگار نیز مورد بررسی قرار گرفت.

مخرب بر جدار عروق، تنظیم عملکرد آنها را در واکنش‌های انعقادپذیری مختل می‌کند (۸، ۱۱ و ۱۲).

بررسی Graham هم افزایش سطح هموستتین خون را یک فاکتور مستقل در آترواسکلروز عنوان کرد، در حالی که مطالعه Iso و همکاران بین سیگار کشیدن و میزان هموستتین خون دربروز استروک ارتباط معنی‌دار نیافتند (۱۸).

در مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌شده که هیپرهموستتینمی از یک طرف اثر میتوزن و از جانب دیگر تأثیر سمی و ترومبوزن بر عضله‌های جدار عروق دارد. میزان بالای هموستتین علاوه بر فاکتور خطری برای آترواسکلروز، باعث تسریع روند آن نیز می‌شود، همچنین با افزایش ضخامت انتیملی کاروتید سبب افزایش خطر بیماری عروق مغز می‌شود (۶).

هدف این مطالعه تعیین سطح هموستتین سرم در مبتلایان به CVA نوع انفارکت ایسکمیک بستری در بیمارستان پورسینای رشت در سال ۸۵ - ۱۳۸۴ بود.

مواد و روش‌ها

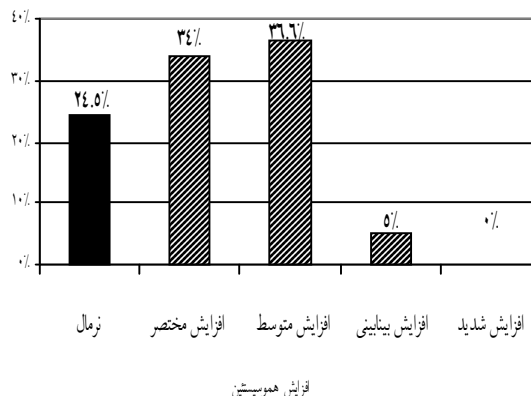
مطالعه از نوع توصیفی بود و از بیماران دچار انفارکت ایسکمیک بستری در بیمارستان پورسینا در سال ۸۵ - ۸۴، ۲۰۰ نفر به روش نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند و پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی و پر کردن پرسشنامه، ۳ تا ۴ میلی‌لیتر خون از آنها گرفته شد و در مدت کمتر از ۳۰ دقیقه در درجه حرارت $4^{\circ}C$ سانتیفریژ، سپس با سرعت سرد شد و در دمای $80^{\circ}C$ - تا زمان بررسی سطح سرمی هموستتین نگهداری شد. و با دستگاه verness به روش ELISA در آزمایشگاه اندازه‌گیری شد. مقدار طبیعی این اسید آمینه ۵ تا ۱۰ میکرومول در لیتر است و بر این اساس هیپرهموستتینمی صورت زیر تعریف شد:

افزایش مختصر: ۱۵ - ۱۰ میکرومول در لیتر
افزایش متوسط: ۳۰ - ۱۵ میکرومول در لیتر
افزایش بینابینی: ۱۰۰ - ۳۰ میکرومول در لیتر

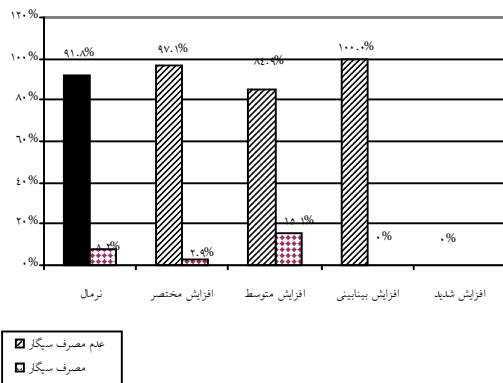
سطح هموسیستئین پلاسمائی بیماران با مصرف سیگار در آنها به میزان بیش از 8 pack/year به بالا مقایسه شد (نمودار شماره ۴).

نمودار ۲: توزیع فراوانی وضعیت هموسیستئین خون در بیماران

مورد مطالعه



نمودار شماره ۴: مقایسه توزیع فراوانی مصرف سیگار و سطح هموسیستئین خون در بیماران مورد مطالعه



درصد افراد سیگاری به این صورت بود:

از ۴۹ نفر با سطح هموسیستئین نرمال، ۸/۲٪ (۴ نفر)، از ۶۸ نفر با افزایش مختصر، ۲/۹٪ (۲ نفر)، همچنین از ۷۳ نفر موارد با افزایش متوسط، ۱/۱۵٪ (۱۱ نفر). از ۱۰ نفری که افزایش بینابینی داشتند هیچکدام از لحاظ سیگاری بودن در تعریف ما قرار نگرفتند. پس از بررسی داده‌ها با آزمون آماری مشخص شد که ارتباط آماری معنی‌دار بین مصرف سیگار و سطح هموسیستئین خون بیماران وجود نداشت ($p = 0/053$).

بحث و نتیجه‌گیری

بیشترین تعداد در محدوده‌ی سنی ۸۰ - ۷۱ ساله قرار داشتند و پس از آن به ترتیب محدوده‌های سنی ۷۰ - ۶۱ و ۶۰ - ۵۱ ساله جای گرفتند.

این یافته نشانگر آنست که سن فاکتور خطر مهمی در ایجاد استروک بوده و در این میان محدوده‌ی سنی ۵۰ تا ۸۰ سالگی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. ۳۴٪ افراد افزایش مختصر یا mild، ۳۶/۵٪ متوسط یا moderate و ۵٪ افزایش بینابینی یا intermediate داشتند. بنابراین در مجموع ۷۵/۵٪ بیماران دارای هموسیستئین پلاسمای بالاتر از حد نرمال بودند و تنها ۲۴/۵٪ آنها سطح خونی

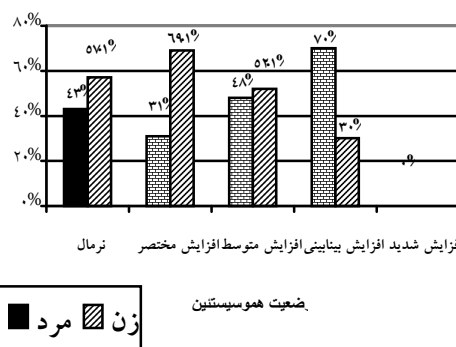
همانگونه که ذکر شد، سیگار به عنوان یک فاکتور خطر مینور در سکنه مغزی نقش دارد. تنها ۸/۵٪ (۱۷ نفر) مطابق تعریف سیگار مصرف می‌کردند. تمام افراد سیگاری مرد بودند و زنان سیگار نمی‌کشیدند یا کمتر از حد تعریف شده بود.

افراد به تفکیک جنس و سطح هموسیستئین خون نیز طبقه‌بندی شدند که اطلاعات مربوط به آن در نمودار شماره ۳ خلاصه شده است که ارتباط آماری معنی‌دار بین این بدست نیامد. ($p = 0/052$).

همچنین افراد به تفکیک رده‌های مختلف سنی و سطح هموسیستئین سرم گروه‌بندی شدند که نتایج آن به طور خلاصه در جدول شماره ۱ نشان داده شده است که با بررسی این اطلاعات و آزمون آماری ارتباط آماری معنی‌دار بین این دو وجود نداشت ($p = 0/33$).

نمودار ۳: مقایسه توزیع فراوانی جنسی و سطحی هموسیستئین

خون در بیماران مورد مطالعه



در محدوده‌ی نرمال داشتند.

این نتایج نشانگر آنست که می‌توان افزایش هموسیستئین خون یا هیپرهموسیستئینمی را فاکتور خطری برای استروک ایسکمیک قلمداد کرد. بیشتر بیماران در محدوده‌ی افزایش moderate (۲۹/۹۹-۱۵) قرار گرفتند. به نحوی که این تعداد، ۳۶/۵٪ یا ۷۳ نفر از کل بیماران را تشکیل می‌دادند.

در مطالعه Boers و همکاران بر ۷۵ بیمار دچار آترواسکلروز زودرس، در حدود یک سوم کسانی که بیماری عروق مغزی یا عروق محیطی داشتند، مبتلا به هیپرهموسیستئینمی بودند (۱۳).

در مطالعه Clarke و همکاران در این مورد با واسطه‌ی methionine challenge ۴۲/۴۲ بیماران دچار بیماری‌های عروقی مغز، هیپرهموسیستئینمی داشتند (۳).

از طرف دیگر Fortin و سپس Graham و همکاران در مطالعات مورد - شاهده‌ی دریافتند که ۳۰٪ افراد مبتلا به استروک ایسکمیک دارای سطح پلاسمایی هموسیستئین به اندازه ۱/۵ برابر افراد سالم با سن و جنس یکسان هستند (۱۶ و ۹).

Malinow و همکاران دریافتند که در بزرگسالان بدون علامت افزایش مختصر سطح هموسیستئین خون به مقدار بیش از ده میکرومول در لیتر ضخامت انتیمای کاروتید را نسبت به حد کمتر از ۵/۸۸، افزایش می‌دهد و با مطالعات بیشتر دریافتند که سطح هموسیستئین ۱۶-۱۴ میکرومول در لیتر یک فاکتور خطر نسبی معادل ۲/۸ برای استروک در مقابل سطح ۱۰ میکرومول در لیتر ایجاد می‌کند (۱ و ۱۴).

در مطالعات جدیدتر Hankey و همکاران به این نتیجه رسیدند که در کمتر از ۵٪ جمعیت عمومی سطح هموسیستئین بالای ۱۵ میکرومول در لیتر یافت می‌شود، حال آنکه تا ۵۰٪ بیماران استروک دارای سطح بالای ۱۵ هستند (۶).

اخیراً هم British Regional Heart Study Cohort در یک مطالعه مورد-شاهده‌ی، ارتباط قوی و مستقل بین سطح کل هموسیستئین و بروز استروک را نشان داد. در این مطالعه سطح رفرانس هموسیستئین خون کمتر از ۱۰/۳

میکرومول در لیتر در نظر گرفته شد (۱).

پس از بررسی داده‌ها و با آزمون آماری مشخص شد که ارتباط آماری معنی دار بین مصرف سیگار و سطح هموسیستئین خون بیماران وجود ندارد ($p = ۰/۰۵۳$).

Stampfer و همکاران هم عنوان کردند که افزایش سطح هموسیستئین خون یک فاکتور مستقل در ایجاد حوادث عروقی به شمار می‌رود (۱۰). سه سال پس از آن در مطالعه Boushey و همکاران هم همین نتیجه بدست آمد (۷).

در این مطالعه بر افراد نرمال، ۴۲٪ مرد و ۵۸٪ زن و از افرادی که افزایش مختصر سطح هموسیستئین داشتند، ۳۱٪ مرد و ۶۹٪ زن بودند. همینطور در افزایش متوسط، ۴۸٪ مرد و مابقی زن بودند. این درصد برای افزایش بینابینی مرد و زن به ترتیب ۷۰٪ و ۳۰٪ بود.

پس از آزمون آماری، ارتباط معنی داری بین جنس و سطح هموسیستئین خون بیماران بدست نیامد ($p = ۰/۰۵۲$).

بنابراین در مطالعه، جنس نقشی در سطح هموسیستئین خون نداشت. با آزمون آماری، ارتباط معنی داری بین رده‌های سنی و سطح هموسیستئین خون یافت نشد ($p = ۰/۳۳$).

بنابراین در مطالعه ما رده‌های سنی نقش مهمی در سطح هموسیستئین خون نداشتند.

در مطالعه‌ی Sacco و همکاران هم ارتباط معنی داری بین سطح هموسیستئین خون و جنس و همچنین سن یافت نشد (۱۷). از طرف دیگر مطالعه‌ی Iso و همکاران هم ارتباط معنی داری بین سن و سطح هموسیستئین خون بدست نیاورد (۱۸).

هیپرهموسیستئینمی فاکتور خطر مستقل از مصرف سیگار در استروک ایسکمیک است و اقدام برای کاستن آن باعث کاهش شیوع انفارکت استروک ایسکمیک می‌شود.

بنابراین به نظر می‌رسد که، در بیماران مبتلا به استروک ایسکمیک با توجه به این که کمبود ویتامین‌های گروه B و فولات باعث افزایش سطح هموسیستئین خون می‌شوند، انجام پژوهش‌های مداخله‌ای با تجویز این ویتامین‌ها و در نتیجه کاهش این فاکتور خطر ضروری باشد.

1. Barnett HJM, Mohr TP, Stein BM, Yatsu FM, (eds). Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 3rded. New York; Churchill Livingstone, 2000.
2. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and Stroke. Current Opinion in Neurology 2000; 14:96-102.
3. Clarke R, Daly L, Robinson K, Hyperhomocysteinemia An Independent Risk Factor for Vascular Disease 1991; 324:1149-1154.
4. Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and Secondary prevention of Stroke. Lancet 1999; 354:1457-1463.
5. Whisnant JP. Modeling of Risk Factors for Ischemic Stroke. Stroke 1997; 28:1839.
6. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine Levels in Patients with Stroke. CNS Drugs 2001; 15:437-443.
7. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A Quantitative Assessment of Plasma Homocysteine as Risk Factor for Vascular Disease – Probable Benefits of Increasing Folic Acid Intakes. JAMA 1995; 274:1049-1055.
8. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and Atherosclerosis. N Engl J Med 1998; 338:1042-1050.
9. Fortin IJ, Genest J Jr. Measurement of Homocysteine in the Prediction of Atherosclerosis. Clin Biochem 1995; 28:155-161.
10. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Cololitz GA, et al. A prospective Study of Plasma Homocysteine and Risk of Myocardial Infarct in US Physician. JAMA 1992; 268:877-881.
11. Upchurch GR, Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine, EDRF, and Endothelial Function. J Nutr suppl 1996; 4,126:1290s.
12. Harpel PC, Zhang X, Borth W. Homocysteine and Hemostasis: Pathogenic Mechanism Predisposing to Thrombosis. J Nutr Suppl 1996; 126:1290-1292.
13. Boers GHJ, Smals AGH, Trijbels FJM, et al. Heterozygosity of homocystinuria Premature Peripheral and Cerebral Occlusive Arterial Disease. N Engl J Med 1989; 313:709-712.
14. Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M et al. Carotid Artery Intimal-Medial wall Thickening and Plasma Homocysteine in Asymptomatic Adults. The Atherosclerotic Risk in Communities study. Circulation 1993; 84:1107-1111.
15. Toole JF (ed). Cerebrovascular Disorder, 5th ed. Philadelphia; Lippincott William & Wilkins, 1999.
16. Graham IM, Daly LE, Refsum HM. Plasma Homocysteine As a Risk factor for Vascular Disease. JAMA 1994; 277:1775-1780.
17. Sacco RL, Anand K, Lee HS. Homocysteine and Risk of Ischemic Stroke in a Triethnic Cohort. Stroke 2004; 35:2263-2269.
18. Iso H, Moriyama Y, Sato S, Kitamura A. Serum Total Homocysteine Concentrations and Risk of Stroke and its Subtypes in Japanese. Circulation 2004; 109:2766-2772.

Survey Homocysteine Serum Level in CVA Ischemic Infarct Patients

Roudbary S.A. (M.D), Aini A.(M.D)

Abstract

Introduction: Ischemic stroke has a high prevalence and is accompanied with high mortality, severe complication and high expenditure and cost. Increase awareness of risk factors can improve the prevention of stroke. Although several studies have proposed hyperhomocysteinemia as a risk factor for ischemic strike but some investigations have not confirmed this association.

Objective: The aim of this study is to determine Homocysteine serum level in ischemic infarct patients in Poorsina Hospital, Rasht, from 2005 to 2006.

Materials and Methods: In this descriptive study on hospitalized ischemic stroke patients according to clinical findings, imaging and R/O of exclusion criteria; 200 patients were selected and their plasma homocysteine level measured at the base of paraclinical findings. History and manner of smoking have been considered. Smoking defined as ≥ 8 pack per year.

Results: From total patients, 24.5% serum homosysteine level was normal ($<10\mu$ mol/lit), 34% mild elevation (10 – 14/99 μ mol/lit), 36.5% moderate elevation (15 – 29.99 μ mol/lit), and 5% had intermediate elevation (30-100 μ mol/lit) and none of them was severe ($> 100 \mu$ mol/lit). 8.5% of patients were smokers. No significant statistical relationship was found between smoking & homocysteine level. ($p=0.053$)

Conclusion: Hyperhomocysteinemia is a risk factor for ischemic stroke and its effect is independent from smoking. Thus prescription of vitamin B groups and folat that decrease serum Hcy level may play a roll in decreasing of this risk factor.

Key words: Cerebrovascular Accident, Homocysteine , Risk factors