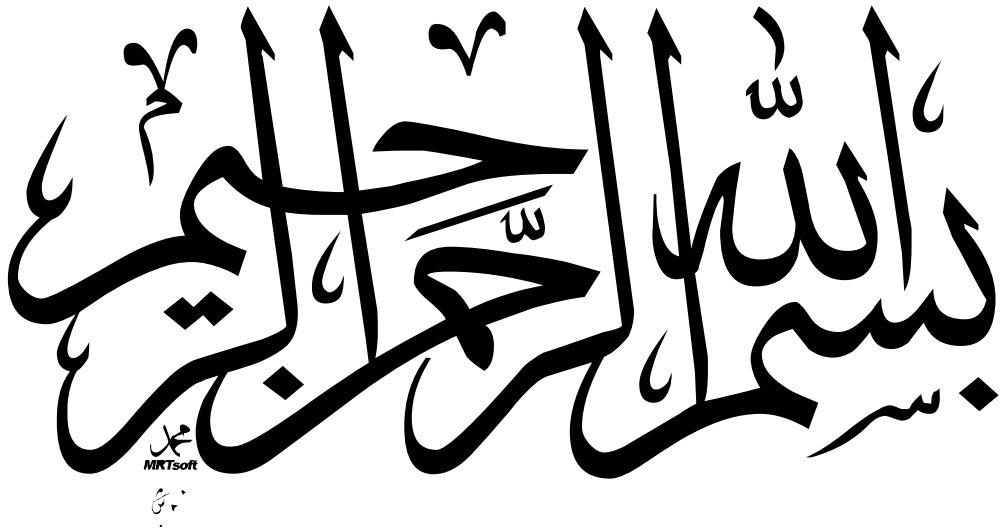

بسم الله الرحمن الرحيم
MRTsoft

الجمهورية العربية السورية
الهيئة العامة لمستشفى المواساة الجامعي
قسم الأمراض الباطنية العصبية

رسالة علمية أعدت لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الباطنية العصبية
في كلية الطب البشري بجامعة دمشق

فرط هوموسيستئين كعامل خطورة في الحوادث الوعائية الدماغية الاقفاريه عند الشباب

Hyperhomocysteinemia
A risk factor for ischemic stroke in young adults

اشراف الأستاذ الدكتور
غسان حمزة

اعداد الدكتور
محمدرضاعزيزى

المحتويات

القسم الأول : الدراسة النظرية

الفصل الأول : المقدمة وأهمية البحث

الفصل الثاني : لمحة تشريحية

التشريح الناحي للدماغ

التروية الشريانية للدماغ

العود الوريدي للدماغ

الفصل الثالث : عوامل الخطورة و أسباب النشبات عند البالغين الشباب

الأسباب القلبية

الأسباب الدموية

الأسباب الوعائية

الأسباب الاستقلابية

الفصل الرابع : الهوموسيستئين كعامل خطورة للنشبات الإقفارية

استقلاب الهوموسيستئين

معايرة الهوموسيستئين

التغيرات الفيزيولوجية و المرضية

العلاقة بين فرط الهوموسيستئين و الأمراض الوعائية

الآليات الإمراضية الوعائية عند مرضى فرط الهوموسيستئين

القسم الثانـي : الدراسة العملية و الإحصائية

الفصل الأول : هدف الدراسة

الفصل الثاني : المرضى و الطرائق

الفصل الثالث : النتائج

الفصل الرابع : المناقشة

الفصل الخامس : التوصيات

الفصل الأول

المقدمة و أهمية البحث

تعد النشبة الدماغية متلازمة سريرية ناجمة عن آليات مرضية وعائية متنوعة .

وتعد السبب الثاني للوفاة عالمياً, وتحدث الوفاة في 20% تقريباً في أول حادث وعائي دماغي في السنة الأولى ,وإن الأضرار الاقتصادية و الاجتماعية لهذه الحوادث ليست بسبب الوفاة ولكن بسبب أن الغالبية العظمى من مرضى الحوادث الوعائية الدماغية الذين يبقون على قيد الحياة يكونون عاجزين جسدياً و عقلياً بسبب الأذية الدماغية الناجمة [1].

في العالم الغربي تشكل النشبات الإقفارية 80% من مجمل الحوادث الوعائية الدماغية ويشكل النزف المستطبن15% و النزف تحت العنكبوت 5%,أما في آسيا فإن الحوادث الوعائية النزفية تشكل حوالي 50% .

تنجم النشبة الإقفارية عن نقص الجريان الدموي بشكل عابر أو دائم إلى منطقة تروية أحد الشرايين الدماغية [2].

في الدول الغربية بين 2-8 % من النشبة الدماغية الأولى تحدث عند أشخاص بعمر بين 15 – 45 سنة ,وفي المراكز المتخصصة بالحوادث الوعائية الدماغية ترتفع هذه النسبة إلى 12 % ,وفي الدول النامية 20 – 30 % من الحوادث الوعائية الدماغية تحدث عند المرضى الشباب .

إن معدل الوقوع السنوي لأول حادث وعائي دماغي في الأعمار < 45 سنة هي بين10 – 23 حالة لكل 100.000 نسمة , وحتى تحت عنوان النشبات الإقفارية لدى الشباب يزداد الحدوث مع التقدم بالعمر حيث أنه فقط 30 % تحدث بعمر أقل من 35 سنة [6,5,4,3] .

إن أسباب الحوادث الوعائية الدماغية عند البالغين الشباب مشابه لما هو عليه عند مرضى النشبات الدماغية بشكل عام ,ولكن التكرار النسبي لبعض هذه الأسباب مختلف [3].

إن الحوادث الوعائية الدماغية مرض متعدد العوامل ويتأثر بعوامل خطورة بيئية و وراثية ,والعديد من الدراسات وثقت أن حالات فرط الخثارية هي آليات مهمة في الحوادث الوعائية الدماغية .

أُعتقد أن فرط الهوموسيستئين يمكن أن يشكل عامل خطورة مستقل للحوادث الوعائية الدماغية نتيجة شيوعه لدى مرضى النشبات الدماغية . و أثبتت دراسة حديثة في الولايات المتحدة وجود مشاركة بين الحوادث الوعائية الدماغية و فرط هوموسيستئين الدم في مجموعات السود وكذلك وجود مشاركة قوية بين الإحتشاءات الفجوية و فرط الهوموسيستئين [7] .

في دراسة روتردام (Rotterdam Scan Study) تبين وجود زيادة في خطورة الإصابة بالحوادث الوعائية الدماغية بحوالي 6-7 % لكل 1 مكرومول/ل زيادة في تركيز هوموسستئين المصل [8].

كما وجد مشاركة إيجابية في دراسة (British Regional Heart Study) بين تركيز الهوموسيستئين وخطورة الإصابة بالنشبات الدماغية [9].

و في دراسة (Physicians Health Study) تم ملاحظة زيادة بمقدار 1,4 مرة في خطورة الإصابة بالنشبة عند الأشخاص الذين لديهم عيار الهوموسيستئين > 12,7 ميكرومول / ل مقارنة مع الذين لديهم عيار الهوموسيستئين أقل من ذلك [10] .كما تم ملاحظة نفس النتائج في دراسة (Northern Manhattan Study) بالنسبة للنشبات الإقفارية [11] .

إن نتائج الدراسات السابقة و غيرها تقترح وجود علاقة سببيه بين ارتفاع هوموسيستئين المصل والنشبة الدماغية , ولذلك أجريت العديد من التجارب لاختبار تأثير تخفض هوموسيستئين المصل على الوقاية من النشبة الدماغية , و العديد من الدراسات أظهرت أنه يمكن خفض خطر الإصابة بالنشبة قليلاً و لكن بشكل مهم بواسطة مجموعة الفيتامينات ب .

لاحظ يانغ و رفاقه Yang et al أن الوفيات المرتبطة بالنشبات الدماغية تراجعت بعد دعم الغذاء بالفوليك أسيد Folic acid في الولايات المتحدة و كندا [12].

و في دراسة HOPE)2 Heart Outcomes Prevention Evaluation) تم إعطاء المرضى الذين لديهم داء سكري أو داء وعائي غفل أو مجموعة فيتامينات (ب6 –ب9 – ب12) و كانت النشبة أحد العوامل الأساسية المدروسة حيث أظهرت الدراسة حدوث تراجع في خطورة الإصابة بالنشبة الدماغية بمقدار 25 % في المجموعة التي أخذت الفيتامينات مقارنة مع المجموعة التي أخذت الغفل [13] .

وفي العقدين الأخيرين أصبح دور فرط هوموسيستئين الدم المعتدل كعامل خطورة مستقل في التصلب الوعائي و الحوادث الوعائية الدماغية أكثر وضوحاً حيث يسبب زيادة أربعة أضعاف في الحوادث الوعائية الدماغية الإقفارية لدى الأطفال ومثلها لدى البالغين [14,15] .

الفصل الثانـي

لمحة تشريحية

التشريح النـاحـي للدماغ :

تتألف الجملة العصبية المركزية من المخ والمخيخ و جذع الدماغ و النخاع الشوكي بالإضافة إلى عدد من البنى المتوضعة بين جذع الدماغ و المخيخ و التي تدعى الدماغ البيني [16] diencephalon.

المخ :

يتألف من نصفي كرة مخية مفصولتين عن بعضهما جزئياً بواسطة الشق المخي الطولاني الناصف . و تقسم كل نصف كرة إلى خمسة فصوص (الجبهي – الجداري – القفوي – الصدغي – فص الجزيرة) يفصل بينها عدد من الشقوق و الأثلام .

المخيخ :

يتألف من ثلاث فصوص (الفص الأمامي و الفص الخلفي و الفص الندفي العقيدي) و لكل من هذه الفصوص جزء على الخط الناصف في الدودة Vermis و جزء وحشي في نصف الكرة المخيخية .

و يرتبط المخيخ مع جذع الدماغ بثلاث سويقات (العلوية مع الدماغ المتوسط و الوسطى مع الجسر و السفلية مع البصلة) و تحتوي هذه السويقات على السبل المخيخية [16].

جذع الدماغ :

يتألف من الدماغ المتوسط و الجسر و البصلة السيسائية .

الدماغ البينـي :

يتألف من المهادين (على جانبي الخط الناصف في البطين الثالث) و الوطاء والنويات فوق المهاد و تحت المهاد و النوى القاعدية بالجهتين (النواة المذنبة و الجسم الشاحب و اللحاء و اللوزة) .

التروية الشريانية للدماغ :

تأتي التروية الدماغية من الشريان السباتي الباطن ومن الشريان الفقري و تتوضع في الحيز تحت العنكبوت .

الشريان السباتي الباطن :

ينشأ في العنق من الشريان السباتي المشترك و يصعد إلى الأعلى بشكل عمودي دون أن يعطي أي فروع في العنق حتى يصل إلى قاعدة القحف حيث يدخل عبر الثقبة السباتية في الجزء الصخري من العظم الصدغي إلى داخله .

أما الفروع الإنتهائية للشريان السباتي الباطن فهما الشريان المخي الأمامي و الشريان المخي المتوسط . وعادة ما يشار سريرياً إلى الشريان السباتي الباطن و فروعه الإنتهائية بالدوران الأمامي .

الشريان الفقري :

ينشأ الشريان الفقري عند قاعدة العنق من القسم الأول للشريان تحت الترقوة.ويكون الشريانان الفقريان غير متساويين حيث يكون الأيسر أكبر من الأيمن عادة .

تمر الأجزاء الرقبية للشريان الفقري عبر الثقب الموجودة في النواتئ المعترضة للفقرات الرقبية الستة الأولى , حيث يخترق بعدها الأم الجافية و العنكبوت ماراً عبر الثقبة الكبرى , ويلتقي الشريانان عند قاعدة الجسر داخل القحف ليشكلان الشريان القاعدي .

و عادة ما يشار سريرياً إلى الجهاز الفقري القاعدي و فروعهما بالدوران الخلفي .

يصعد الشريان القاعدي المنحدر (الجزء العظمي المائل من السرج التركي و حتى الثقبة الكبرى) ماراً بالصهريج الجسري المخيخي إلى الجزء العلوي من الجسر و ينتهي منقسماً إلى الشريانين المخيين الخلفيين [16].

الفروع القشرية :

الشريان المخي الأمامي : يروي معظم الوجه الأنسي و العلوي و القطب الأمامي للدماغ .

الشريان المخي المتوسط : يروي الوجه الوحشي والقطب الصدغي للدماغ .

الشريان المخي الخلفي : يروي السطح السفلي و القطب القذالي للدماغ .

الحلقة الشريانية المخية Cerebral arterial circle of Willis :

ذات شكل خماسي على السطح البطني للدماغ و هي مفاغرات مهمة بين الشرايين الأربعة المروية للدماغ (السباتيان الباطنان و الفقريان) [16].

و هي تتكون بالتالي من الأمام إلى الخلف :

- الشريان الوصالي الأمامي
- الشريانان المخيان الأماميان
- الشريانان الوصاليان الخلفيان
- الشريانان المخيان الخلفيان

العود الوريدي للدماغ :

يتم نزح الدم من الدماغ عبر أوردة رقيقة الجدر دون دسامات تنتهي في الجيوب الوريدية السحائية و التي تنتهي بمعظمها في الأوردة الوداجية الباطنة .

تنزح الأوردة المخية العلوية على الوجه العلوي الوحشي للدماغ إلى الجيب السهمي العلوي .
وتنزح الأوردة المخية السفلية و السطحية المتوسطة من الوجه السفلي و الخلفي السفلي و البنى العميقة للدماغ وتنتهي في الجيب المستقيم و المعترض و الصخري العلوي .

يتكون الوريد المخي الكبير (غالن) المفرد على الخط المتوسط داخل الدماغ باجتماع الوريدان المخيان العميقان و ينتهي بالاجتماع مع الجيب السهمي السفلي ليشكلان الجيب المستقيم الذي ينتهي في مجمع الجيوب و منه يخرج جيب معترض في كل جهة ويستمر الجيب المعترض وحشياً بالجيب السيني الذي يأخذ شكل حرف S في طريقه إلى خارج القحف ليشكل الوريد الوداجي العميق.

يتم نزح المخيخ من خلال أوردة مخيخية علوية و سفلية و التي تصب في الجيوب المعترضة و السينية [16,17].

الفصل الثالث

الأسباب و عوامل الخطورة

تختلف الأسباب و عوامل الخطورة للنشبات الدماغية الإقفارية عند الأطفال و البالغين الشباب عما هو عليه عند كبار السن [18].

حيث تعد آفات القلب الولادية و المكتسبة و الاضطرابات الدموية و اعتلالات الأوعية و تناول الممنوعات أسباب أكثر شيوعاً عند الشباب [19].

أما ارتفاع التوتر الشرياني و التدخين و الداء السكري وارتفاع كولسترول الدم فتعد من الأسباب الشائعة عند المرضى الكبار في السن [20].

عوامل الخطورة عند الأطفال :

تتضمن عوامل الخطورة الأكثر شيوعاً للنشبة الإقفارية عند الأطفال ما يلي :

- ✓ الآفات القلبية الولادية و المكتسبة.
- ✓ الآفات الوعائية .

- ✓ الاضطرابات الدموية .
- ✓ الإنتانات .
- ✓ الأسباب الوراثية .

عوامل الخطورة عند الشباب :

تتضمن عوامل الخطورة للنشبة الإقفارية عند الشباب العوامل التالية [22]:

- ✓ اعتلالات الأوعية (التسلخ مثلاً)
- ✓ العيوب القلبية .
- ✓ الحمل .
- ✓ التدخين .
- ✓ تعاطي الممنوعات .
- ✓ التصلب العصيدي الباكر .
- ✓ ارتفاع التوتر الشرياني .
- ✓ الشقيقة .

إحدى أكبر الدراسات الحشدية أجريت في فلنداه [23]شملت 1008 مريضاً بأعمار بين 15 و 49 عاماً أصيبوا بأول حادث وعائي دماغي إقفاري حيث تم تسجيل الملاحظات التالية :

ازدياد حدوث النشبة الدماغية مع التقدم بالعمر شكل.

أكثر عوامل الخطورة شيوعاً كان اضطراب الشحوم و التدخين وارتفاع التوتر الشرياني .

أكثر الأسباب شيوعاً كان الصمة قلبية المنشأ و تسلخ الشرايين المخية الرقبية بنسبة 20% و 15% بالترتيب .

ازدياد نسبة أمراض الأوعية الدقيقة و التصلب العصيدي في الشرايين الكبيرة

(14% و 8%) بدءاً من عمر 30 – 35 سنة .

تناقص السبب الغير محدد (33% من الحالات) مع العمر .

الأسباب القلبية :

تشكل آفات القلب الولادية عامل خطورة للنشبة الناجمة عن صمة قلبية المنشأ [25]خاصة في الفترة حول العمل الجراحي أو التالية للقسطرة القلبية أو الأكسجة الغشائية خارج الجسم(ECOM) .

يبقى دور العيوب القلبية الشائعة مثل بقاء الثقبة البيضية PFO و انسدال الدسام التاجي في الحوادث الوعائية الدماغية مثار للجدل .

أما الآفات القلبية المكتسبة مثل التهاب الشغاف و اعتلال العضلة القلبية و الدسامات القلبية الصنعية فتشكل عوامل خطورة للنشبات الدماغية [26].

الأسباب الدموية :

يشكل فقر الدم المنجلي أشيع عامل خطورة للنشبة الدماغية عند الأطفال و بمعدل يقارب 300 مرة أعلى من الخطورة المشاهدة عند الأطفال غير المصابين بالداء المنجلي , و الخطورة الأعلى مشاهدة في الخضاب SS .

في العديد من الدراسات (حالة – شاهد , حشدية مستقبلية) [18,27-30] ترافقت النشبة الدماغية عند الأطفال مع عدد من الاضطرابات الدموية المؤهبة للخثار الموروثة و المكتسبة مثل :

- فقر الدم (خاصة بعوز الحديد) .
- متلازمة أضداد الفوسفولبيد .
- مقاومة البروتين C المفعل الشاذ (عادة ما يرتبط بطفرة العامل V لايدن).
- عوز البروتين C .
- عوز البروتين S .
- عوز العامل المضاد للتخثر III.
- طفرة مورثة البروثرومبين .
- ارتفاع ليبو بروتين a .
- ارتفاع الهوموسيستئين (عادة مترافق مع طفرة متماثلة اللواقح لمورثة Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) .

إن أقوى دليل يدعم ترافق الاضطرابات السابقة مع النشبات الدماغية يأتي من مراجعة تحليلية (Meta-analysis) شملت 22 دراسة مراقبة Observational بعدد مرضى بلغ 1526 طفل لديه نشبة دماغية إقفارية حادة و 238 طفل لديه خثار جيوب وريدية دماغية و 2700 حالة شاهد [31] .

في النتيجة ترافقت جميع الاضطرابات السابقة مع النشبة الدماغية الحادة بنسبة مهمة إحصائياً ما عدا عوز Antithrombin III و عوز البروتين S .

الأسباب الوعائية :

إن شذوذات الأوعية الدماغية سواء أكانت مكتسبة أو موروثة تؤهب للحوادث الوعائية الدماغية الإقفارية الحادة . و هذه الشذوذات يمكن تقسيمها إلى أسباب التهابية و أسباب غير التهابية [32].

و بالإجمال الأسباب عند الأطفال و البالغين الشباب[33] هي :

- اعتلال الشرايين الدماغية البؤري عند الأطفال .
- داء moyamoya البدئي و الثانوي .
- التسلخ .
- التهاب الأوعية .
- اعتلال الشرايين بداء الكريات المنجلي .
- اعتلال الشرايين التالي للحماق .
- أسباب غير محددة .

- *اعتلال الشرايين الدماغية البؤري عند الأطفال :*

وهو مصطلح استخدم من قبل جماعة الدراسة الدولية للنشبة عند الأطفال International Pediatric Stroke Study Group (IPSS) لوصف تضيق شرياني موضع غير مفسر عند الأطفال الذين لديهم نشبة إقفارية حادة [33]

يشكل اعتلال الشرايين الدماغية العابر عند الأطفال متلازمة سريرية تتجلى بتضيق بؤري أو قطعي وحيد الجانب للجزء القاصي للشرايين السباتية و الجزء الداني لأوعية حلقة ويللس (الشرايين المخية الأمامي – المتوسط و الخلفي) .

يمكن أن يسوء التضيق في أول ثلاثة أشهر بعد النشبة و أحياناً يترافق بأعراض عصبية جديدة , و يمكن أن يستقر أو حتى أن يتحسن بعد ستة أشهر من العرض البدئي [34].

بينما يعني مصطلح عابر تحسن كامل للأعراض فإن العديد من المرضى يبقى لديهم درجة من التضيق الشرياني [32,35] .

تصيب النشبة الإقفارية المترافقة مع اعتلال الشرايين الدماغي العابر عند الأطفال بشكل نموذجي توزع الفروع العدسية المخططة (تروي النوى القاعدية و المحفظة الداخلية) والتي تنشأ من القطع الدانية من الشريان المخي الأمامي

و المتوسط [34,35].

أن اعتلال الشرايين الدماغية البؤري و اعتلال الشرايين الدماغية العابر عند الأطفال غير معروف . ولكنه من المحتمل أن يكون متعدد العوامل و من الأسباب المحتملة :

التهاب الأوعية التالي لإنتان (فيروسي مثلاً) أو أمراض المناعة الذاتية .

انسداد الشرايين الخثاري الصمي أو التضيق المتبوع بدرجة متنوعة من إعادة التقني .

تسلخ الشرايين داخل القحف

التشنج الوعائي

الاضطرابات المؤهبة للخثار [36,37] .

- داء Moyamoya:

يتصف بتضيق مترقي للشرايين الناشئة من السباتي الباطن و تشكل أوعية رادفة تعطي مظهر الدخان (Puff of smoke) على تصوير الأوعية داخل القحف .

يحدث هذا المرض بشكل أساسي في اليابان و المجتمعات الآسيوية الأخرى و قد يكون له أساس وراثي . أما متلازمة مويامويا الثانوية فتشاهد مترافقة مع الورام الليفي العصبي neurofibromatosis و متلازمة داون Down و متلازمة Williams و داء الكريات المنجلي Sickle cell disease و كعقابيل لتشعيع القحف .

يتظاهر داء Moyamoya عند الأطفال بنشبات دماغية عابرة أو بنشبات إقفارية بينما يكون النزف داخل القحف أكثر شيوعاً عند البالغين الشباب .

- التسلخ Dissection :

في العديد من الدراسات كان تسلخ الشرايين الشذوذ الوعائي الأكثر شيوعاً في البالغين الشباب المصابين بنشبة دماغية إقفارية [19,24,38,39,40], كما يشكل سبباً للنشبات عند الأطفال [18,21,41] .

وبينما يمكن تحديد السبب كالرض عند بعض المرضى فإن التسلخ العفوي يمكن أن يحدث أيضاً .

و قد تؤهب اضطرابات النسج الرخوة للتسلخ مثل متلازمة اهلر- دانلوس الوعائية Vascular Ehler-Danlos و متلازمة مارفان Marfan .

- *التهاب الأوعية Vasculitis :*

قد يكون التهاب الأوعية (تبدلات التهابية في جدر الأوعية الدماغية) بدئي أو ثانوي .

تتضمن التهابات الأوعية البدئية المترافقة مع النشبات الدماغية مايلي :

- ✓ داء تاكاياسو Takayasu Vasculitis
- ✓ التهاب الشرايين ذو الخلايا العرطل Gaint cell arteritis

- ✓ التهاب الشرايين العديد العقيدي Polyarteritis nodosa
- ✓ داء كوازاكي Kawasaki disease
- ✓ التهاب الأوعية البدئي للجملة العصبية المركزية Primary angiitis of CNS

أما التهابات الأوعية الثانوية فتترافق مع أمراض الكولاجين الوعائية (مثل الذأب) أو الإنتانات . قد تنجم التهابات الأوعية الدماغية عن التهاب السحايا الجرثومي و الإنتانات الفيروسية (بما فيها HIV [42,43] و الحماق [44]) و السفلس وتدرن الجملة العصبية المركزية و الفطور و تؤدي إلى النشبة .

- *أسباب أخرى :*

تشمل الاضطرابات الأخرى في بنية الأوعية المترافقة مع النشبة الإقفارية مايلي :

- ✓ متلازمة تعرج الأوعية Arterial tortuosity syndrome [45,46]
- ✓ عسرة التصنع العضلي الليفي Fibromuscular dysplasia
- ✓ تشنج الأوعية الناجم عن النزف تحت العنكبوت

- *الأسباب الإستقلابية :*

تترافق العديد من الاضطرابات الإستقلابية مع النشبات الإقفارية الحادة من خلال تأثيرها عموماً في جدر الأوعية .

1) CADASIL (Cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) :

ينجم عن طفرة في مورثة Notch3 مؤدية إلى تنكس مترقي لخلايا العضلات الملساء في جدر الأوعية . قد يعاني مرضى الCADASIL من الشقيقة و النشبات الدماغية العابرة و النشبات الإقفارية في الطفولة المتأخرة أو البلوغ الباكر .

2) داء فابري Fabry disease :

وهو اضطراب تخزيني في الجسيمات الحالة مرتبط بالجنس X-linked ناجم عن عوز a– غالاكتوزيداز A (a-galactosidase A) و يؤدي إلى تضيق الأوعية و الإحتشاء في المرضى المصابين الذكور البالغين و الإناث الحاملات للمرض .

3) بيلة الهوموسيستئين Homocystinuria :

وهي اضطراب نادر يترافق مع النشبة و يكون فيه تركيز هوموسيستئين الدم مرتفع بسبب عوز Cystathionine beta-synthase و إن آلية النشبة في هذا الاضطراب كانت الصمات الخثارية في مجموعة حالات من المرضى [47] .

4) داء منكز Menkes’ disease :

وهو اضطراب نادر مرتبط بالجنس ناجم عن اضطراب نقل النحاس و يترافق مع تعرج الأوعية الدماغية و النشبة [48] .

5) تعاطي الممنوعات :

قد يسبب تناول العقاقير المقلدة للودي (مثل الكوكايين و الأمفيتامين) نشبات دماغية بسبب ارتفاع التوتر الشرياني و التشنج الوعائي و التهاب الأوعية .

الفصل الرابع
الهوموسيستئين كعامل خطورة للنشبات الدماغية الإقفارية

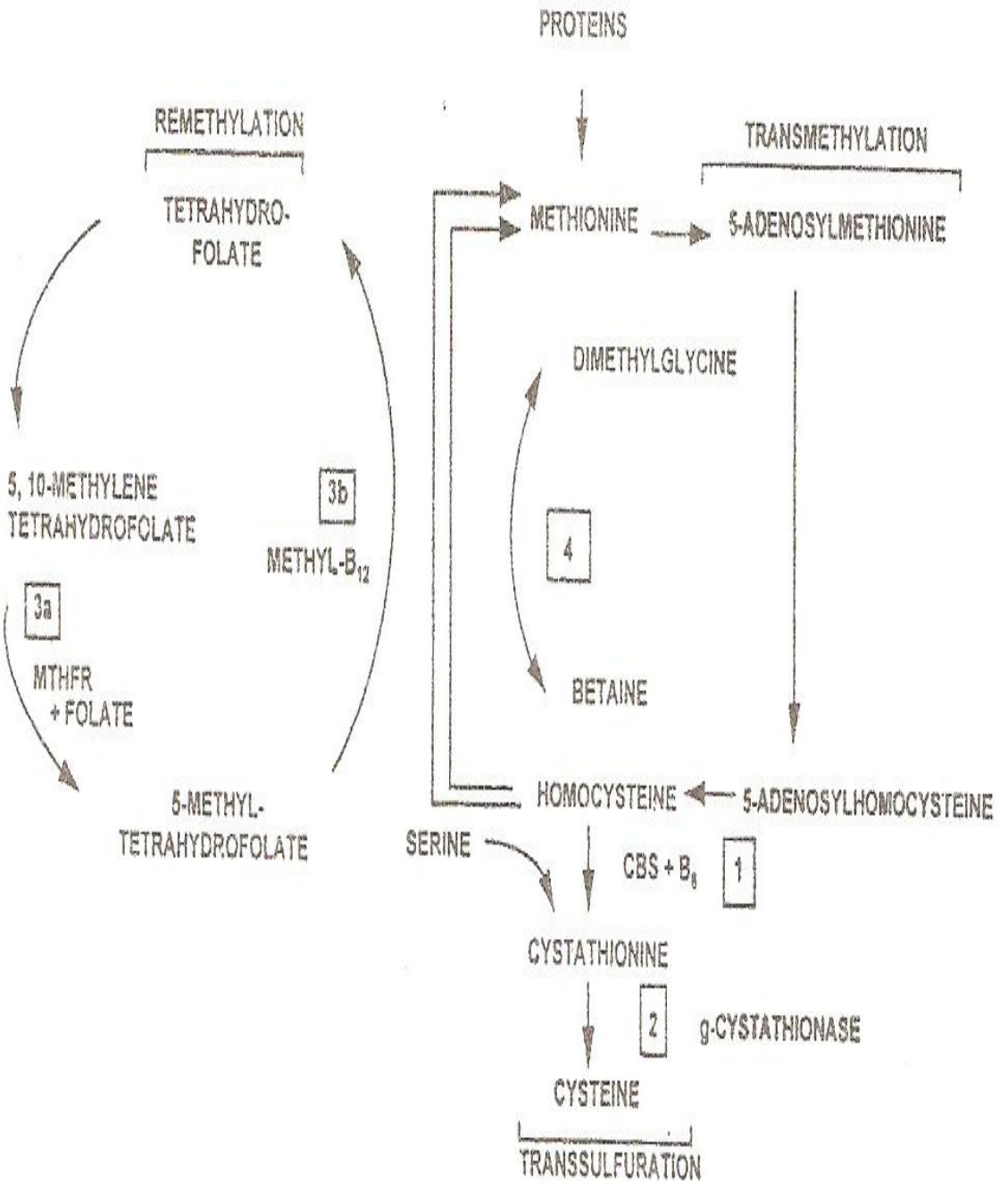
مقدمة :

الهوموسيستئين Homocysteine هو حمض أميني يحتوي على تيول و يستقلب إلى متيونين بإعادة جذر الميتيل أو إلى سيستئين بنقل جذر الكبريت . يعود ارتفاع مستوى الهوموسيستئين إلى اضطرابات وراثية في الفعالية الأنزيمية التي تتداخل في عملية إعادة جذر الميتيل أو الكبريت . كذلك فإن العوز الغذائي للكوبالامين (فيتامين B12) , الفولات ,أو البيريدوكسين (فيتامين B6) يؤدي إلى خلل في استقلاب الهوموسيستئين , ذلك لأن فعالية الأنزيمات التي تتدخل في عملية الاستقلاب تعتمد على هذه الفيتامينات كتمائم لها . يكون ارتفاع الهوموسيستئين من الناحية السريرية ذا أهمية خاصة لأنه يعكس عوز الكوبالامين , البيريدوكسين , أو الفولات . و يعتبر ارتفاع الهوموسيستئين عاملاً مستقلاً من عوامل الخطورة للخثار و الأمراض الوعائية [49,50] .

يعتبر الهوموسيستئين الشكل المرجع (سلفهيدريل) , و الهوموسيستين الشكل المؤكسد (دي سلفيد) للمتماثلين Homologous السيستين و السيستئين .

استقلاب الهوموسستئين:

يبين الشكل التالي عملية استقلاب الهوموسستئين [52,53]



تحدث عملية نقل جذر الكبريت ويتحول المتيونين إلى هوموسستئين الذي يتحد بشكل غير عكوس مع السيرين ويشكل السستاتيونين(التفاعل1) يحفز هذا التفاعل بأنزيم معتمد على فيتامين B6 (فوسفات البيريدوكسال) وهو سستاتيونينβ سنتاز Cystathionine β Synthase (CBS). يتحلمه السستاتيونين إلى سستين بواسطة أنزيم cystathionase y (التفاعل2) وبالعكس يتشكل المتيونين من الهوموسيستئين بإعادة جذر الميتيل بواسطة Methyltetrahydrofolate N-5 (تفاعل 3B) المعتمد على الكوبالامين (Vit B12), التفاعل الذي يحفز بأنزيم Methylen Tetrahydrofolate Reductase (MTHFR) (تفاعلA3). ويمكن أن يعطي البتيائين جذر المتيل (تفاعل4).

يوجد الهوموسيستئين في البلازما بعدة أشكال . ويشكل الألبومين الحامل البروتيني الرئيسي للهوموسستئين. ويمكن للهوموسستئين أن يتحد مع جزيئة أخرى من الهوموسستئين برابط ثنائي الكبريت ليشكل هوموسستين Homocysteine .

مقايسة الهوموسستئين:

يقاس تركيز الهوموسستئين إما بالشكل غير الرابط للبروتين (مجموع الهوموسستئين MDSH, و الهوموسيستئين), أو الهوموسستئين الكلي (مجموع الهوموسستئين المرتبط وغير المرتبط مع البروتين).

من أجل معايرة الهوموسستئين غير المرتبط مع البروتين يجب تجريد البلازما من البروتين وذلك باستخدام حمض السلفوساليسيليك أو حمض الخل مثلث الكلور . ثم تعالج الطفاوة بمواد مرجعة لتحطيم الروابط ثنائية الكبريت للهوموسستئين و MDSو بعدها يعاير الهوموسستئين .

أما في معايرة الهوموسستئين الكلي فيجب أولا تحطيم الروابط ثنائية الكبريت للهوموسستئين,MDS, و الهوموسستئين المرتبط مع البروتين ,ثم تجريد البلازما من البروتين وتعاير كمية الهوموسستئين.

ومن الجدير بالذكر أن معايرة الهوموسستئين يجب أن تتضمن شكليه المرجع (سلفهيدريل) والمؤكسد (دي سلفيد) وذلك لأنه في حالة فرط هوموسستئين الدم يرتفع الشكل المرجع (السلفهيدريل) أيضا [60,61] ويمكن أن يتم هذا بإرجاع جميع أشكال الهوموسستئين إلى شكل واحد .

تعتمد المعايرة بشكل رئيسي على فصل البلازما مباشرة , وذلك لأن الكريات الحمر تصطنع وتحرر بشكل مستمر الهوموسستئين والذي يقود بدوره إلى نتائج إيجابية كاذبة إذا لم تفصل الكريات مباشرة عن البلازما [61,62] . فقد وجدStabler ومساعدوه أن قيم الهوموسستئين لا تختلف بعد ساعة من تخزين العينة بحرارة الغرفة لكنها ترتفع بنسبة (35%) إذا تركت 24 قبل التثفيل [63] . لكن العينات المحفوظة بالثلج لمدة 12 ساعة لا تتغير فيها قيم الهوموسستئين.

يتعلق تركيز الهوموسستئين بالعمر و الجنس من جهة و من جهة أخرى بالوارد الغذائي من الفيتامينات [64,65].

تتضمن طرائق معايرة الهوموسستئين. الاستشراب بالطور الغازي , الاستشراب بالطور السائل HPLC مع أو دون التحري بالفلورة , استخدام محلل الحموض الأمينية الآلي , أو باستخدام طريقة الاستقطاب أضداد – فلورة -Antibody Fluorescenc polarization [61,66,67] .

يعرف الارتفاع الطفيف للهوموسيستئين (15-24 ملمول/ل) و الارتفاع المعتدل (25-100 ميلي مول) و الارتفاع الشديد (>100 ميلي مول) [52] .
لكن هذه القيم لا تعكس مباشرة تطور المرض الوعائي . و يختلف المجال الطبيعي من مخبر لآخر ويتعلق بالعمر و الجنس [61]. أياً كان الحال يجب أن يعبر المجال الطبيعي للهوموسستئين عن وجود أو عدم وجود مرض وعائي .و قد بينت الدراسات الحديثة أن الحد الأعلى للمجال الطبيعي يجب أن يكون أقل من 12 ميلي مول [68].

حمل المتيونين Methionine Load :

يبدي بعض الأفراد تركيزاً طبيعياً للهوموسستئين على الريق مع أنهم يعانون من اضطرابات في استقلاب هذا الأخير . لذلك يستعمل اختبار حمل الميتونين لتصحيح هذا الشذوذ [69] يشابه هذا الاختبار من حيث المبدأ اختبار تحمل الغلوكوز, حيث تعطى جرعة من الميتونين بمقدار 0.1 غرام لكل كغ من الوزن , فيرتفع مستوى هوموسستئين البلازما ويقاس بعد 2,4,6 و 8 ساعات [70,71] .
يبلغ مستوى الهوموسستئين الحر قمته بعد 2-3 ساعات في حين يبلغ الهوموسستئين المرتبط مع البروتين قمته بعد 4-6 ساعات .

❑ *التغيرات الفيزيولوجية و المرضية للهوموسستئين*

يعمل العديد من الأنزيمات و التمائم على الحفاظ على مستوى الهوموسستئين في البلازما في حدوده الطبيعية , وتساهم عدة عوامل في رفع مستوى الهوموسستئين .

- *العوامل الوراثية :*

إن الطفرات الأنزيمية التي تترافق بفرط الهوموسستئين هي طفرات نقطية point mutations تصيب الأنزيم CβS وأنزيم MTHFR . تصطنع الطفرة النقطية التي تصيب أنزيم MTHFR تنوع عطوب بالحرارة Thermolabile.

وهناك طفرة لفرط الهوموسستئين تصيب أنزيم Cystathionase [53] . كما أن هناك طفرة لم توصف إلى الآن تصيب أنزيم

Methyltetrahydrofolate-5-homocysteine-methyltransferase

✓عوز أنزيم سستايتوتين β سنتاز (CβS):

تشكل الطفرات CβS متماثلة الزيجوت السبب الأول في البيلة الهوموسستيئينية . ويحفز أنزيم CβS تحويل الهوموسستئين إلى سستاتيونين (التفاعل المعتمد على VitB6) (التفاعلA). والى السستئين بإضافة جذر السلفيدريل SH (التفاعلB)

A: Homocysteine + Serine → Cystathionine + H2O

B: H2S + Serine → Cysteine + H2O

إن التفاعل A هو عكوس في حالة عوز الهوموسستئين, لكن في الأحوال الطبيعية يكون في الاتجاه المبين أعلاه.

ينتج عن طفرات جين CβS اصطناع أنزيم ذي ألفة منخفضة لفوسفات البريدوكسال و السيرين و الهوموسستئين . كما أنه أكثر عطوبية بالحرارة Heatlabile من النمط السوي للأنزيم Wild Type . تختلف فعالية هذا الأنزيم (بعكس النمط السوي) حسب تركيز الهوموسستئين, ويمكن أن يعزى هذا الاضطراب في الجزيئة المهجنة (طبيعية – طافرة) Normal-Mutant molecule , لهذه الأسباب يملك الأشخاص متخالفوالزيجوت فعالية CβS أقل 50% من الفعالية المتوقعة [53]. تفسر هذه الاختلافات الفعاليات المختلفة CβS المشاهدة عند المرضى متخالفي و متماثلي الزيجوت .

✓ *عوز أنزيم ميتيلين تتراهيدروفولات ريدوكتاز (MTHFR) :*

يمكن للهوموسستئين أن يتحول إلى سستئين بإعادة جذر الكبريت أو إلى ميتونين بإعادة جذر الميتيل . يتطلب اصطناع المتيونين التميم 5MTHF . ويحفز الأنزيم MTHFRإرجاع 5- 10 متيلين تتراهيدروفولات إلى 5- متيل هيدروفولات ويلعب الفولات دور التميم

5.10- MTHF $\longrightarrow$ 5 CH3THF + Homocysteine $\longrightarrow$ Methionine

وقد تم اكتشاف طفرتين للـــMTHFR هما C559Tوالتي تحول رامزة الأرجنين إلى رامزة مفرملة Stop codon و g482a التي تحول الأرجنين إلى غلوتامين [81] . وتتصف هذه الطفرات بأنها مقاومة للحرارة .تختلف الأعراض السريرية حسب فعالية الأنزيم المتبقية ويكون . مستوى الهوموسستئين عند مرضى عوز MTHFR أقل منه عند مرض عوز CβS [81] و بعكس عوز CβS يكون فرط الهوموسستئين نادراً عند مرضى عوز MTHFR متخالفي الزيجوت.

اكتشفت طفرة ثالثة في جين أنزيم MTHFR هي C677T ينتج عنها اصطناع تنوع عطوب بالحرارة .

يتصف عوز MTHFR متماثل الزيجوت و العطوب بالحرارة بغياب الاضطرابات العصبية وبفعالية أنزيمية تبلغ حوالي 50% من الفعالية الطبيعية .

يعاني المرضى ذوو الطفرة العطوبة بالحرارة من ميل كبير للإصابة بالأمراض الوعائية وكانت نسبة حدوث الأمراض الوعائية الحادة (انسداد بنسبة 50% على الأقل في شريان واحد أو أكثر)عند مرض متماثلي الزيجوت ذوي الطفرة MTHFR العطوبة بالحرارة أكبر بكثير منة عند مجموعة المراقبة .

يؤدي العلاج بفيتامين B12 والفولات إلى تخفيض مستوى الهوموسستئين , أما المرضى متخالفو الزيجوت للطفرات العطوبة بالحرارة للـــ MTHFR فيبدو أنهم غير معرضين لخطر الإصابة بالأمراض الوعائية .

- *العمر:*

يرتفع هوموسستئين البلازما مع العمر [69] وذلك لأسباب مجهولة . لكن لا يمكن أن تعزى بعض الأسباب إلى انخفاض مستوى التمائم, أو القصور الكلوي الملاحظ عند الأشخاص المتقدمين في العمر كما أن انخفاض فعالية CβS مع العمر يمكن أن يلعب دوراً في ارتفاع الهوموسستئين مع العمر[84] .

- *الجنس:*

يملك الرجال بشكل عام مستويات من الهوموسستئين أعلى من النساء وترتفع هذه المستويات عند الجنسين مع تقدم العمر , ويمكن لمستوى الهوموسستئين أن يرتفع عند النساء بعد سن اليأس أو أن يبقى ثابتاً . ويمكن أن تعزى الاختلافات بين الجنسين إلى تأثير الهرمونات الجنسية على استقلاب الهوموسستئين كما يمكن أن تتعلق بقيم الكرياتينين المرتفعة أو بالكتلة العضلية الكبيرة عند الرجال [85] .

- *الوظيفة الكلوية :*

هناك علاقة إيجابية بين هوموسستئين البلازما وكرياتينين المصل بآلية مجهولة تصل قيمة هوموسستئين البلازما إلى ضعفين أو أربعة أضعاف الطبيعي وتنخفض هذه القيم بعد عملية الديال Dialysis ويمكن أن ينتج ارتفاع مستوى الهوموسستئين في القصور الكلوي عن خلل في الاستقلاب وليس في الإطراح[86] .

- *العوامل الغذائية :*

تبين مؤخراً أن عوز البيريدوكسين , الفولات , والكوبالامين يؤدي إلى فرط الهوموسستئين . وصف Mc Kully عام 1969 حالة طفل كان يعاني من اضطراب في استقلاب الكوبالامين وكان لديه ارتفاع في مستوى الهوموسستئين وحمض ميتل مالونيك . توفي هذا الطفل في الأسبوع السابع من عمره, وبعد تشريح الجثة تبين أن لدية آفات عصيدية في الشرايين الكبيرة , المتوسطة والصغيرة , شبيهة لحالة عوز CβS [87].

يؤدي عوز الفولات إلى فرط الهوموسستئين ويعود ذلك غالبا إلى نقص إعادة التمتيل يملك 18 من أصل 19 مريض بعوز الفولات مستويات مرتفعة من الهوموسستئين مقارنة مع مجموعة المراقبة [89].

وصف عوز Vit B6 كعامل خطورة في التصلب العصيدي على الرغم من أن أليته غير معروفة وتبين أن المرضى الذين يعانون من أمراض وعائية في الشرايين الدماغية , السباتية, والأبهرية لديهم مستوى منخفض من بيريدوكسال -5- فوسفات الذي يعتبر تميم لأنزيم [91] CβS.

كما بينت الدراسات المجراة على الحيوانات أن عوز Vit B6 يمكن أن ينتج عن نقص فعالية CβS .

- *الحالات المرضية:*

يترافق مرض الصدف Psoriasis مع ارتفاع مستوى الهوموسستئين في البلازما[69]. كما يترافق مع الأورام , فقد لوحظ ارتفاع واضح عند مرضى الابيضاض اللمفاوي , ينخفض بعد المعالجة بالأدوية السامة للخلايا . ويشاهد ارتفاع معتدل لمستوى الهوموسستئين عند مرضى أورام الثدي , المبيض , البنكرياس . وتكون تغيرات مستوى الهوموسستئين عند هؤلاء المرضى متماشية مع تغيرات الواسمات السرطانية لديهم . ويتأثر استقلاب الميتونين في الخلايا الورمية ,حيث تعتمد الخلايا المتحولة في المزارع على الميتونين وتكون غير قادرة على استعمال الهوموسستئين .

يرتفع الهوموسستئين بعد العمليات الجراحية القلبية (المجازات القلبية) . أو زرع القلب[93]. كما يلاحظ ارتفاع الهوموسستئين عند مرضى السكري غير المعتمد على الأنسولين NIDDM [94].

- *الأدوية:*

يتأثر مستوى هوموسستئين المصل ببعض الأدوية . يستنفد deplete الميتوتريكسات 5MTHF ويحرض بالتالي على ارتفاع الهوموسستئين في البلازما [69] . يعطل أكسيد الآزوت الفيتامين B12 ويرفع الهوموسستئين . كما تتدخل مضادات الصرع مثل الفنيتوئين و الكاربامازبين في استقلاب الفولات وترفع الهوموسستئين .

تؤثر مانعات الحمل الفموية الحاوية على استروجين على استقلاب الحموض الأمينية الحاوية على كبريت بما فيها الهوموسستئين . ويملك البنسيلامين المضاهي analogue للسستئين خواصاً استخلابية , ويستخدم في داء ويلسون , التسمم المعدني , وبيلة السستئين ويؤدي إلى تخفيض مستوى الهوموسستئين [95] .

العلاقة بين فرط الهوموسستئين والأمراض الوعائية :

وصفت لأول مرة العلاقة الإمراضية بين فرط الهوموسستئين والأمراض الوعائية والخثار عام 1964 . قام عدة باحثين في القرن الماضي بقياس مستويات الهوموسستئين عند مرضى يعانون من أمراض وعائية مختلفة بالمقارنة مع مجموعة مراقبة, ووجدوا ارتفاعا في فرط الهوموسستئين متخالف الزيجوت عند مرضى القلب الإكليلي CHD ومرضى الأوعية المحيطة PVD [91] , ومرضى الأوعية الدماغية CVD .

وقد اقترحت عدة آليات يحرض فيها الهوموسستئين حدوث الخثار .

Thrombosis

❑ *الآليات الإمراضية للأمراض الوعائية عند مرضى فرط الهوموسستئين :*

تتضمن آليات حدوث الخثار عند مرضى فرط الهوموسستئين أذية الخلايا البطانية , زيادة التصاق الصفيحات , تحريض توضع الـ LDL في الجدران الوعائية , وتحريض مباشر لشلال التخثر .

✓ *التأثير على الخلايا البطانية Effects on Endothelium*:

أشار Harker ومساعدوه لأول مرة عام 1974 أن الهوموسستئين يؤدي إلى أذية الخلايا البطانية [96] . فقد لاحظوا ضياع لطخي patchy loss للبطانة الشريانية ونقص بقيا survival الصفيحات عند قرد الـ baboon بعد تسريب الهوموسستئين تيولاكتون له لمدة 5 أيام . وأدى التسريب المستمر لمدة 3 أشهر إلى تطور آفات عضلية ليفية تحتوي على ليبيدات وخلايا رغوية داخل الخلايا . تشابه هذه التغيرات الآفات العصيدية المبكرة عند الإنسان .

وأشار العلماء إلى أن الأذية البطانية هي السبب الأول الذي يؤدي إلى تكاثر خلايا العضلات اللمس التي تؤدي بدورها إلى الإصابة بالتصلب العصيدي عند تلك الحيوانات .

تعدل الخلايا البطانية السوية التأثير العكسي للهوموسستئين وذلك من خلال تسهيل تشكل العامل المرخي المشتق من البطانة endothelium derived relaxing factor (EDRF) . يأتي التأثير السام للهوموسستئين من خلال عدم قدرة البطانة في الحفاظ على اصطناع كاف من EDRF [98].

كذلك درس التأثير الواقي لأكسيد الآزوت , حيث ظهر أنة يعكس تأثير الهوموسستئين على الأوعية وذلك بتشكيل S-nitroso homocysteine الذي يملك تأثيرا مضاداً للصفيحات وتأثيراً موسعا للأوعية . ومن جهة أخرى يثبط الهوموسستئين تحرر أكسيد الآزوت من الخلايا البطانية . وبما أن اصطناع أكسيد الآزوت يتثبط أثناء التصلب العصيدي فإن سمية الهوموسستئين ستتحرض بوجود الأمراض الوعائية [99] .

✓ *التأثير على الصفيحات Effects on platelets* :

تتأثر بقيا survivalو لصوقية adhesiveness الصفيحات بالهوموسستئين حيث لوحظ زيادة لصوقية الصفيحات عند إضافة الهوموسستئين إلى دم شخص سوي وتصحح هذه الزيادة بالبيردوكسين .

يزيد تعرض الصفيحات للهوموسستئين أو الهوموسستين في الزجاج من تشكل الترمبوكسان B2 وهو مستقلب للترمبوكسان A2 الذي يعتبر المحرض الأول لتكدس الصفيحات ويعاكس فعل الترمبوكسان A2 بالبروستاسكلين (PGI2) العامل المشتق من الخلايا البطانية , والمثبط للصفيحات .

وقد عرف تأثير الهوموسستئين على اصطناع البروستاسكلين في الزجاج, حيث يحرض تركيز زهيد من الهوموسستئين تشكل البروستاسكلين بينما يثبط التركيز العالي هذا التشكل , ويتوسط هذين الفعلين الماء الأكسجيني المتشكل أثناء أكسدة الهوموسستئين [100] .

من جهة أخرى وجد العالم Graber ومساعدوه [101] . أن الهوموسستئين يؤثر على استقلاب حمض الأراشيدوني في الصفيحات الطبيعية ,الأمر الذي يؤدي إلى زيادة 10- 8 5-Hydroxy-12 –heptadecatrienoi acid

والترمبوكسان A2 , وقد وجد زيادة في اصطناع الترمبوكسان A2 عند مرضى فرط الهوموسستئين . الأمر الذي يفسر تراكم هذا المستقلب المحرض لتكدس الصفيحات عند مرضى فرط الهوموسستئين , إحدى الآليات المؤدية للخثار.

✓ التأثير على عوامل التخثر *Effects on clotting factors*:

يؤثر الهوموسستئين على عدة عوامل من شلال التخثر مؤديا إلى تحريض الإصابة بالأمراض الوعائية .

يحرض الهوموسستئين تنشيط العامل V . ويعدل هذا الفعل بتناول الفيتامينات . إن العامل V ضروري لتفعيل طليعة الترمبين , ويتوسط البروتين C عملية التفعيل هذه , و يفعل البروتين C بدورة, ويتوسط عملية التفعيل هذه الترومبوموديلين, البروتين المرتبط بالغشاء البطاني . يثبط الهوموسستئين تفعيل البروتين C مؤديا إلى الخثار [102] . حيث يعمل كمنافس للترمبين على الارتباط بالترمبوموديلين. كما يمكن أن يؤثر الهوموسستئين بشكل مباشر على البروتين c و الترمبوديلين وذلك من خلال إرجاعه لمجموعة السلفيدريل [103] .

وجد Palareti انخفاضا في العامل VII عند مرضى فرط الهوموسستئين , يعدل هذا الانخفاض بتناول الفولات و البريدوكسال [69] .

ذكرت بعض الدراسات أن المرضى متخالفي الزيجوت لعوز CβSيبدون قيما منخفضة من AT III [104] .وأن هناك استهلاكا كبيرا للـ AT III لدى المرضى ذوي الحالات المتقدمة من فرط الهوموسستئين . يعدل هذا الانخفاض بتناول الفولات والبيريدوكسين .

يثبط الهوموسستئين ارتباط منشط مولد البلازمين بالبطانة . ويمكن أن يكون واسما لقصور الفعالية الحالة للفبرين ولوظيفة البطانة . كما يحرض الهوموسستئين ارتباط LP(a) (البروتين المشابه بنيويا لمولد البلازمين) بالفيبرين وذلك من خلال إرجاع الرابط الدي-سلفيدي . كما لوحظ ارتفاع في مستوى عامل فون ويليبراند VWF عند مرضى فرط الهوموسستئين [105] .

تدل هذه الملاحظات مجتمعة أن الهوموسستئين يؤثر على وظيفة البطانة من خلال تحريض الفعاليات المؤهبة للخثار في البطانة الوعائية [106] .

✓ *التأثير على LDL* *Effects on LDL*:

يعتبر البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL البروتين الرئيسي الحامل للكولسترول وأحد عوامل الخطورة في التصلب العصيدي . لا يهضم ingested الـ LDL الأصلي native من قبل البلاعم أو خلايا العضلات اللمس بكميات كافية تسبب تجمع الشحوم داخل الخلايا . لكن عندما يطرأ تعديل على بنية LDL بالأكسدة أو بتفاعلات كيميائية أخرى تستطيع مستقبلات الكناس scavenger receptor الموجودة على الخلايا البطانية أو البلاعم أن تتعرف عليه .

يسبب الهوموسستئين أذية للخلايا البطانية من خلال توليده للماء الأوكسجيني , حيث أن الـ LDL المؤكسد هو عالي السمية بالنسبة للخلايا البطانية. ومن هنا فان الآفات البطانية الناتجة عن الـ LDL المعدل تساهم في التصلب العصيدي [107] .

القسم العملي

هدف الدراسة و أهمية البحث purpose :

دراسة نسبة ارتفاع الهوموسيستئين عند مرضى الحوادث الوعائية الدماغية الإقفارية الشباب وتقييم هذا الارتفاع كعامل خطورة مستقل للحوادث الوعائية الدماغية و علاقته ببقية عوامل الخطورة .

المرضى و الطرائق Subjects and Methods :

تم إجراء دراسة مستقبلية على 45 حالة من المرضى المقبولين في مستشفيي المواساة و الأسد الجامعي (30 شاب و 15 فتاة) في الفترة الممتدة بين 1\10\ 2009 و 1\10\2010 و الذين شخص لديهم سكتة دماغية إقفارية سريرياً و شعاعياً و ذلك بإجراء CT للدماغ في كل الحالات عند القبول و بعد 48 ساعة من الاستشفاء بقصد تأكيد الإصابة و نفي الأسباب الأخرى كالنزف وإجراء MRI و MRA حسب الحاجة .

وتم التأكد من عدم تحقيق المرضى لأي من معايير الاستبعاد (وجود مرض كبدي – القصور الكلوي – العلاج الهرموني – السرطان – عيوب الالتحام مثل شفة الأرنب)

تم تحديد عوامل الخطورة الكلاسيكية مثل التدخين والداء السكري و ارتفاع كولسترول الدم وارتفاع التوتر الشرياني و العمر و الجنس .وتم إجراء التحاليل المخبرية التالية لكل المرضى \CBC\Urea\Cr\SGPT\SGOT\ Glu\Electrolyte\PT\PTT\Chol\LDL\TG\ ESR

و تم جمع عينات دم على أنابيب تحتوي مضاد تخثر EDTA و تم إجراء التثفيل بسرعة و فصل البلازما مباشرة وإجراء عيار الهوموسيستئين الكليtHcy .

إن الخزل الشقي كان التظاهرة السريرية الأكثر شيوعاً (29 [64%] من أصل 45 مريض) و كان الشريان المخي المتوسط مصاب عند 26 مريض و النوى القاعدية عند 14 مريض .

أما مجموعة الشاهد فشملت 47 شخص (23 شاب و 24 فتاة) من نفس المجال العمري ومقبولين في المستشفى لمرض غير وعائي و المعلومات حول السوابق المرضية تم الحصول عليها بالسؤال المباشر و نفس معايير الاستبعاد تم تطبيقها عليهم وتم إجراء معايرة الهوموسيستئين لديهم بنفس الطريقة وفي نفس المخبر (مخبر مستشفى الأسد الجامعي).

وتم تعريف عوامل الخطورة كما يلي :

- التدخين : تم التعبير عنه بعدد السيجارات المدخنة في اليوم و اعتبر الشخص الذي توقف عن التدخين منذ خمس سنوات غير مدخن .
- ارتفاع التوتر الشرياني : وجود ضغط دم شرياني انقباضي ≥ 140 مم زئبقي أو انبساطي ≥ 90 مم زئبقي أو بتناول أدوية خافضة للضغط .
- الداء السكري : وجود داء سكري سابق أو تناول الأنسولين أو خوافض السكر الفموية .
- فرط هوموسيستئين الدم : إذا كان تركيزه في الدم ≥ 12مكروموول/ ل .
- فرط كولسترول الدم :إذا كان تركيز في الدم ≥ 200 ملغ/دل .

وتم تحليل البيانات السابقة بواسطة برنامج SPSS .

النتائج :

تم دراسة 45 حالة تنطبق عليها الشروط المعيارية من أصل 250 حالة حادث وعائي تم قبولهم في الشعبة العصبية في المستشفيين في فترة الدراسة أي بنسبة 18% من عدد الحالات الكلي . و تم دراسة 47 حالة شاهد بنفس الشروط المعيارية من حيث شروط الاشتمال و الاستبعاد .

توزع المرضى من حيث الجنس على الشكل التالي

	الذكور	الإناث	
مجموعة المرضى	30 (% 66.6)	15 (% 33.3)	45
مجموعة الشاهد	23 (% 48.9)	24 (% 51.1)	47
	53	39	92

وكن متوسط العمر في مجموعة المرضى 29.7±11.3 سنة و في مجموعة الشاهد 32.3± سنة .79.

ومن حيث التدخين كان 60 % من المرضى مدخنين مقارنة مع 25.53 % من مجموعة الشاهد .

	مدخن	غير مدخن	
مجموعة المرضى	27 (60 %)	18 (40 %)	45
مجموعة الشاهد	12 (25.53 %)	35 (74.47 %)	47
	39	53	

وبالنسبة للداء السكري كان 20 % من المرضى لديهم داء سكري و 4.25 % من مجموعة الشاهد .

	مصاب	غير مصاب	
مجموعة المرضى	9 (20 %)	36 (80 %)	45
مجموعة الشاهد	2 (4.25 %)	45 (95.25 %)	47
	11	81	

وبالنسبة لارتفاع كولسترول الدم (≤ 200 ملغ/دل بعد صيام 14 ساعة) فوجد لدى 22.22 % من مجموعة المرضى و تراوحت الأرقام بين 105-380 ملغ/دل و وسطياً 228.2±54ملغ/دل . أما مجموعة الشاهد فوجد لدى 6.38 %

	200≤chol ملغ/دل	200≥chol ملغ/دل	
مجموعة المرضى	10 (% 22.22)	35 (% 77.77)	45
مجموعة الشاهد	3 (% 6.38)	44 (% 93.61)	47
	13	79	

ولدى تقييم ارتفاع التوتر الشرياني (الانقباضي ≤ 140 مم زئبقي و الانبساطي ≤90 مم زئبقي) وجد لدى 20 % من المرضى و 6.38 % من مجموعة الشاهد

	+ ارتفاع التوتر الشرياني	- ارتفاع التوتر الشرياني	
مجموعة المرضى	9 (% 20)	36 (% 80)	45
مجموعة الشاهد	3(% 6.38)	44 (% 93.61)	47
	12	80	

و بالنسبة لهوموسيستئين الدم كان مرتفعاً عند 17.7 % من المرضى مقارنة مع 4.25 % من مجموعة الشاهد . و كان متوسط تركيز الهوموسيستئين لدى مجموعة المرضى 13.8 مكرومول/ل ولدى مجموعة الشاهد 11.3 مكرومول/ل

	≤ 16 مكرومول/ل	≥ 16 مكرومول /ل	
مجموعة المرضى	(% 17.77) 8	(% 82.22) 37	45
مجموعة الشاهد	(% 4.25) 2	(% 95.74) 45	47
	10	82	

وعند إجراء مقارنة قيم الهوموسيستئين وبقية عوامل الخطورة المدروسة لدى المجموعتين كانت النتيجة كالتالي

	مجموعة المرضى	مجموعة الشاهد	P value
العمر (بالسنوات)	29.7±11.3	32.3±7.9	
عدد الذكور %	66.6	48.9	
التدخين %	60	25.53	
ارتفاع التوتر%	20	6.38	0.001
الداء السكري%	20	4.25	0.001
الكولسترول %	228.2±54	205±40	0.001
Homocysteine	18.4>13.8>10.6	15.2>11.3>8.9	0.001

بينت النتائج أن التدخين كان في مقدمة العوامل المؤهبة للإصابة بالحوادث الوعائية الدماغية الإقفارية وكذلك ظهر دور الجنس (كون الشخص ذكراً) و دور الداء السكري و ارتفاع التوتر الشرياني كعوامل خطورة للأمراض الوعائية الدماغية كما نلاحظ أن تركيز كولسترول و هوموسيستئين المصل كانا أعلى لدى مجموعة المرضى منهما لدى مجموعة الشاهد ($P < 0.01$) . فقد ارتفع تركيز الكولسترول بمقدار 10 % و الهوموسيستئين بمقدار 24 % عند مجموعة المرضى مقارنة مع مجموعة الشاهد .

كما درسنا علاقة ارتفاع الهوموسيستئين مع عوامل الخطورة الكلاسيكية وذلك بتحديد معامل الارتباط حسب علاقة بيرسون . كانت النتائج كما يلي

	r	P
Cholesterol مجموعة الشاهد n=47 مجموعة المرضى n=45	0.150 0.13-	0.1 0.2
Triglycerides مجموعة الشاهد n=47 مجموعة المرضى n=45	0.04- 0.08	0.7 0.4
HDL مجموعة الشاهد n=47 مجموعة المرضى n=45	0.05- 0.15-	o.6 0.1
LDL مجموعة الشاهد n=47 مجموعة المرضى n=45	0.13- 0.12-	0.2 0.2

لم يرتبط فرط هوموسيستئين الدم بأي من عوامل الخطورة السابقة .

ولإثبات دور فرط الهوموسيستئين كعامل خطورة مستقل Independent risk factor قمنا بتطبيق التحليل الإحصائي متعدد الانحدار Multiple regression analysis باستخدام برنامج الحاسوب (SPSS Inc, Chicago III) .

فتبين بعد إدخال جميع عوامل الخطورة أن ارتفاع الهوموسيستئين لم يرتبط سوى بالتدخين .

وتبين بعد تعديل تأثير جميع العوامل أن الفرق بين تراكيز الهوموسيستئين عند مجموعتي المرضى و الشاهد بقي جوهرياً (P< 0.001) .

Multiple regression coefficients of Hmocysteine plasma concentration .		
P Value	Hcy	
0.06	0.006	العمر
0.04	0.14	التدخين
0.59	0.07-	ارتفاع التوتر الشرياني
0.48	0.08-	الداء السكري
0.43	0.003-	Chol
0.62	0.06	TG
0.99	0	HDL
0.67	0.001	LDL

مناقشة النتائج :

بينت دراستنا هذه أهمية فرط الهوموسيستئين كعامل خطورة مستقل في الحوادث الوعائية الدماغية الإقفارية عند الشباب فقد كان تركيزه عند مجموعة المرضى أعلى بمعدل 24 % منه عند مجموعة الشاهد وهذا يتوافق مع دراسات عديدة [14,15,19] حيث ارتفع تركيز الهوموسيستئين فيها حوالي 20 % عند مجموعة المرضى عما هو عليه عند مجموعة الشاهد .

لم يرتبط ارتفاع الهوموسيستئين في دراستنا بأي عامل من عوامل الخطورة سوى التدخين , لكن بعض الدراسات [40,62]بينت أن الهوموسيستئين يرتفع بمعدل 1.3 مكمول/ل مع كل 20 عاماً من العمر ($P<0.001$) وهذا ما تؤكده معظم الدراسات و نعزي عدم ارتباط مستوى الهوموسيستئين بالعمر في دراستنا إلى مجال العمر الضيق في المجموعة المدروسة .

ومن الجدير بالذكر أنه و عند مقارنة مستوى الهوموسيستئين في دراستنا مع دراسات عالمية كان مستوى الهوموسيستئين لدى أفراد دراستنا أعلى و يمكن أن يعزى ذلك إلى عوز في أحد الفيتامينات (B12,B9,B6) أو أحد الأنزيمات (MTHFR , CβS) التي تتوسط عملية استقلاب الهوموسيستئين وهذا يتطلب دراسة جينية حول هذا الموضوع .

التوصيات :

1) مكافحة التدخين بشكل جدي لدوره الكبير في الحوادث الوعائية الدماغية .
2) ضبط عوامل الخطورة كالداء السكري و فرط كولسترول الدم وارتفاع التوتر الشرياني بشكل جيد لتخفيض خطر الإصابة بالحوادث الوعائية الدماغية .
3) دعم الغذاء بمجموعة الفيتامينات B لدورها في خفض هوموسيستئين الدم الذي تبين دوره كعامل خطورة مستقل للحوادث الوعائية الدماغية الإقفارية .
4) إجراء مسح لفرط هوموسيستئين الدم بشكل باكر عند الأشخاص الذين لديهم أي عامل خطورة آخر و عند أقارب الأشخاص المشخص لديهم ارتفاع هوموسيستئين الدم .

References :

1- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, et al. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. Lancet Neurol 2003;2(1):43–53.

2- Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA (2003). Mechanisms , challenges, and opportunities in stroke.

3-Marini C, Totaro R, De Santis F, et al. (2001). Stroke in young adults in the community-based L'Aquila registry . Incidence and prognosis. Stroke 32: 52–56.

4-Jacobs BS, Boden-Albala B, Lin I-F, et al. (2002). Stroke in the young in the Northern Manhattan Stroke Study. Stroke33: 2789–2796.

5-Bogousslavsky J, Pierre P (1992). Ischemic stroke in patients under age 45.

6-Radhakrishan K, Ashok PP, Sridharan R, et al. (1986). Stroke in the young: Incidence and pattern in Benghazi, Libya.

7-Marini C, Totaro R, De Santis F, et al. (2001). Stroke in young adults in the community-based L'Aquila registry . Incidence and prognosis. Stroke 32: 52–56.

8- Bots ML, Launer LJ, Lindemans J, et al., Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: the Rotterdam Study, Arch Intern Med, 1999;159:38–44.

9- Malinow MR, Homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases1, J Intern Med, 1994;236:603–17.

10- Verhoef P, Hennekens CH, Malinow MR, et al., A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of ischemic stroke,Stroke, 1994;25:1924–30.

11- Sacco RL, Anand K, Lee HS, et al., Homocysteine and the risk of ischemic stroke in a triethnic cohort: the Northern MAnhattan Study, Stroke, 2004;35:2263–9.

12- Yang Q, Botto LD, Erickson JD, et al., Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002,Circulation, 2006;113:1335–43.

13- 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.

14- van Beynum IM, Smeitink J, den Heijer M, et al.Hyperhomocysteinemia: a risk factor for ischemic stroke in children. Circulation 1999;99:2070.

15-Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of .plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. JA 1995;274:1049

16-George R.Leichnetz . Digital neuroanatomy .JW&S;2006:47-51.

17-Moore,Keith L , Dalley , Arthur F.Clinically oriented anatomy,5th Edition ;2006:921-928 .

18- Ganesan V, Prengler M, McShane MA, et al. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. Ann Neurol 2003; 53:167.

19- Leys D, Bandu L, Hénon H, et al. Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. Neurology 2002; 59:26.

20-Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L, et al. Do all young ischemic stroke patients need long-term secondary preventive medication? Neurology 2005; 65:609.

21-Sträter R, Becker S, von Eckardstein A, et al. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood--a 5-year follow-up study. Lancet 2002; 360:1540.

22- Kittner SJ, Stern BJ, Feeser BR, et al. Pregnancy and the risk of stroke. N Engl J Med 1996; 335:768.

23- Putaala J, Metso AJ, Metso TM, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. Stroke 2009; 40:1195.

24-Rasura M, Spalloni A, Ferrari M, et al. A case series of young stroke in Rome. Eur J Neurol 2006; 13:146.

25-Zimmer JA, Garg BP, Williams LS, Golomb MR. Age-related variation in presenting signs of childhood arterial ischemic stroke. Pediatr Neurol 2007; 37:171.

26- Ricci S. Embolism from the heart in the young patient: a short review. Neurol Sci 2003; 24 Suppl 1:S13.

27- deVeber G, Monagle P, Chan A, et al. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. Arch Neurol 1998; 55:1539.

28- Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A, et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. Blood 1999; 94:3678.

29- Kenet G, Sadetzki S, Murad H, et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. Stroke 2000; 31:1283.

30- Maguire JL, deVeber G, Parkin PC. Association between iron-deficiency anemia and stroke in young children. Pediatrics 2007; 120:1053.

31-Kenet G, Lütkhoff LK, Albisetti M, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Circulation 2010; 121:1838.

32- Sébire G, Fullerton H, Riou E, deVeber G. Toward the definition of cerebral arteriopathies of childhood. Curr Opin Pediatr 2004; 16:617.

33-Amlie-Lefond C, Bernard TJ, Sébire G, et al. Predictors of cerebral arteriopathy in children with arterial ischemic stroke: results of the International Pediatric Stroke Study. Circulation 2009; 119:1417.

34- Chabrier S, Rodesch G, Lasjaunias P, et al. Transient cerebral arteriopathy: a disorder recognized by serial angiograms in children with stroke. J Child Neurol 1998; 13:27.

35- Braun KP, Bulder MM, Chabrier S, et al. The course and outcome of unilateral intracranial arteriopathy in 79 children with ischaemic stroke. Brain 2009; 132:544.

36- Danchaivijitr N, Cox TC, Saunders DE, Ganesan V. Evolution of cerebral arteriopathies in childhood arterial ischemic stroke. Ann Neurol 2006; 59:620.

37- Sébire G. Transient cerebral arteriopathy in childhood. Lancet 2006; 368:8.

38- Cerrato P, Grasso M, Imperiale D, et al. Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk factors in different age classes. Cerebrovasc Dis 2004; 18:154.

39- Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. Blood 1998; 91:288.

40- Nedeltchev K, der Maur TA, Georgiadis D, et al. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76:191.

41- Earley CJ, Kittner SJ, Feeser BR, et al. Stroke in children and sickle-cell disease: Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. Neurology 1998; 51:169.

42- Ortiz G, Koch S, Romano JG, et al. Mechanisms of ischemic stroke in HIV-infected patients. Neurology 2007; 68:1257.

43- Tipping B, de Villiers L, Wainwright H, et al. Stroke in patients with human immunodeficiency virus infection. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78:1320.

44- Askalan R, Laughlin S, Mayank S, et al. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation. Stroke 2001; 32:1257.

45- Coucke PJ, Wessels MW, Van Acker P, et al. Homozygosity mapping of a gene for arterial tortuosity syndrome to chromosome 20q13. J Med Genet 2003; 40:747.

46- Cartwright MS, Hickling WH, Roach ES. Ischemic stroke in an adolescent with arterial tortuosity syndrome. Neurology 2006; 67:360.

47- Kelly PJ, Furie KL, Kistler JP, et al. Stroke in young patients with hyperhomocysteinemia due to cystathionine beta-synthase deficiency. Neurology 2003; 60:275.

48- Hsich GE, Robertson RL, Irons M, et al. Cerebral infarction in Menkes' disease. Pediatr Neurol 2000; 23:425.

49-Kojima S,et al.Lipoprotein(a) inhibits the generation of transforming growth factor D:An endogenous inhibitor of smooth muscle migration.J Cell Biol 1999;113:1439.

50-Den Heijer MD,et al.Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis.N Engl J Med 2002;334:729-762 .

51-Mandle H, et al.Coexistance of hereditary homocysteinuria and factor V Leiden:Effect on thrombosis.N Engl J Med 2002;334:763-768.

52-Boers GHJ,et al.Heterozygosity for homocysteinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease . N Egel J M 2002 ;313:709-715.

53-De Stefano V,et al.Inherited thrombophilia:Pathogenesis, clinical syndromes,and manegment .Blood 1996;87:3531-3544.

54-Mudd SH ,et al . Disorders of transsulfuration . In:Scriver CR, et al .Eds . The Metabolic Basis of Inherited Diseases . Ed7.New York:Mc Graw-Hill,1999,pp 1279-1327.

55-Gupta VJ, et al. The detection of cystein-homocystein mixed disulphide in plasma of normal fasting man. Eur J Clin Invest 1978;8: 205-207.

56-Kang S, et al. Protein-bound homocyst(e)ine in normal subjects and in patients with homocysteinuria. Pediatr Res 1979;13:2241-2243.

57-Refsum H,et al. Radioenzymic determination of homocystein in plasma and urine. Clin Chem 1985;31:624-628.

58-Andersson A, et al. Influence of hydrolysis on plasma homocysteine determination in healthy subjects and patients with infarction . Atherosclerosis 1999; 88:143-151.

59-Araki A, et al. Determination of free and total homocysteine in human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. J Chromatogr 1989;422.

60-Motulsky AG .Nutritional ecogenetics :Homocysteine-related atherosclerotic vascular disease, neural tube defect ,and folic acid. Am J Hum Genet 1996;58:17-20.

61-McCully KS, et al. Homocysteine thiolactone in arteriosclerosis and cancer. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1999;59: 107-119.

62-Ueland PM ,et al. Total homocysteine in plasma or serum: Methods in clinical , application Clin Chem 1998;39:1764-1779.

63-Anderson A , et al. Homocysteine export from erythrocytes and its implication for plasma sampling. Clin Chem 1998;38:1311-1315.

64-Stabler SP, et al .Quantition of total homocysteine , total cystein, and methionin in normal serum and urine using capillary gas chromatography-mass spectrometry. Anal Biochem 1987; 162:185-196.

65-Department of Health and Human Services. Food standards: Amandment of standards of identify for enriched grain products to require addition of folic acid . Federal Register2006;61:2314-2319.

66-Ubbkin JB, et al. Results of B-vitamin supplementation study used in homocysteine . Clin Chem 1998;41:1033-1037.

67-Anderson A, et al. Homocysteine and other thiols determination in plasma by HPLC and thiols-specific post column derivatization. Clin Chem 1998;39:1590-1597.

68-Malinow MR. Plasma homcyst(e)ine and arterial occlusive diseases;Amini review. Clin Chem 1998;41:173-176.

69-Shipchandler MT, et al. Rapid,fully automated measurement of plasma homocyst(e)ine with the Abbot Imx Analyser. Clin Chem1998;41:991-994.

70-Ueland PM, et al. Atherosclerotic, Hemostasis , and Endothelial Function. New York: Marcel Deckker,1992;183-236.

71-Boer GHJ, et al. Heterozygosity for homocysteinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. N Engl J Med1985;313:709-715.

72-Clarke R, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease .N Engl J Med 1991;324:1149-1155.

73-Brattstrom L, 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.

74-Brattstom L, et al. Plasma homocysteine in venous thromboembolism. Haemostasis 1991;21:51-57.

75- Wilbert S, et al. Association between plasma homocysteine and extracranial carotid arterial disease in older persons. Am J Cardiol 2002;80: 1432-1433.

76-Finkelstein JD, et al. Methionin metabolism in mammals. J Nutr Biochem 2000;1:

228-237.

77-McGill JJ, et al. Detection of heterozygotes for recessive alleies. Homocysteinemia: paradigm of pitfalls in phenotypes. Am J Med Genet 2003;36:45-52.

78-Ellen L, et al. Homocysteine and vascular atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 1998;27: 517-527.

79-Klijtmans LAJ, et al. Two novel missene mutations in the cystathionine β synthase gene in homocystein patients. Hum Genet 1995;96:249-250.

80-Tasi MY, et al. Amplification refractory mutation system to identify mutations in cystathionine β synthase deficiency .Clin Chem 1995;41:1775-1777.

81-Miner SE, et al. Clinical chemistry and molecular biology of homocysteine metabolism. Clin Biochem 1997;30:189-201.

82-Goyette P, et al. Human methylentetrahydrofolate reductase isolation of Cdna, mapping and mutation identification . Nature Genet1994;7:195-200.

83-Visy JM, et al. Homocysteinuria due to 5,10-ethylentetrahydrofolate reductase deficiency revealed by stroke in adult siblings.Neurology 1991;41:1313-1315.

84-Frossi P, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylentetrahydrofolate reductase. Nature genet 1995;10:111-113.

85-Selhub J, et al. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. JAMA 1993;270:2693-2698.

86-Wu LL, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for early familial coronary artery disease . Clin Chem 1994;40:552-561.

87-Chauveau P, et al. Hyperhomocysteinemia , a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients . Kidney Int 1993;43:72-77.

88-McCully KS, et al. Vascular pathology of homocysteinemia implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol 1999;56:111-128.

89-brattstrom L, et al. Higher total plasma homocysteine in vitamin B12 deficiency than in heterozygosity for homocysteinuria due to cystathionine β synthase deficiency .Metabolism 1988;37:175-178.

90-Lindenbaum J, et al. Diagnosis of cobalamin deficiency :Relative sensitivities of serum cobalamin , methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. Am J Hematol 1990;34:99-107.

91-Kang S, et al. Homocysteine due to folate deficiency .Metabolism 1987;36:458-462.

92-Brattstrom L, et al. Impaired homocysteine metabolism in early onset cerebral and peripheral occlusive arterial disease. Atherosclerosis 1990;81:51-60.

93-Eristland J, et al. Influence of serum lipoprotein(a) and homocysteine levels on graft patency after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 1994;74:1099-1102.

94-Berger PB, et al. Increased in total plasma homocysteine concentration after cardiac transplantation. Mayo Clin Proc 1995;70:125-131.

95-Munshi MN, et al. Hyperhomocysteinemia following a methionine load in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and macrovascular disease Metabolism 1996;45:133-135.

96-Araki A, et al. Plasma sulfhydryl-containing amino acids in patients with cerebral

infarction and in hypertensive subjects . Atherosclerosis 1993;79:139-146.

97-Wilcken DEL, et al. Mechanism of thrombogenesis and accelerated atherogenesis in hyperhomocysteinemia .Haemostasis 1992;19:14-23.

98-Stamler JS, et al. Endothelium-derived relaxing factor modulates the atherothrombogenic effects of homocystein. J Cardiovascular Pharmacol 1992;20:202.

99-Guba SC, et al. Hyperhomocysteinemia . An emerging and important risk factor for thromboembolic and cardiovascular disease. Am J Clin Pathol 1996;106:709-722.

100-McDonald A, et al. Homocysteinuria, thrombosis and the blood platelets .Lancet 1994;1:745-746.

101-Ueland PM, et al. Plasma homocysteine and cardiovascular disease in atherosclerotic cardiovascular diseases. Francis RB. 1992:183-235.

102-Rogers GM, et al. Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. J Clin Invest 1994;77:1909-1916.

103-Hayashi T, et al. An atherogenic stimulus homocysteine inhibits cofactor activity of thrombomodulin and enhances thrombomodulin expression in human umbilica vein endothelial cell. Blood 1992;79:2930-2936.

104-Palareti G, et al. Lowered antithrombin lll activity and other clotting changes in homocysteinuria. Effects of a pyridoxine-folate regimen. Haemostasis 1992;24-28.

105-Goyette P, et al. Seven novel mutation in the methylentetrahydrofolate reductase gene and genotype/phenotype correlations in severe methylentetrahydrofolate reductase deficiency .Am J Hum Genet 1995;56:1052-1059.

106-Rodgers GM, et al. Homocysteine a risk factor for vascular disease.1993;Clin Res 41:19A.

107-Heinecke JW, et al. The role of sulfur-containing amino acids in superoxide production and modification of LDL by arterial smooth muscle cells. J Biol Chem 1992;262:10098-10103.