

## بررسی رابطه هموسیستئین پلاسما با استروک مغزی

دکتر مهرداد مزده\* ، دکتر علیرضا منصف\*\* ، مهندس خسرو مانی کاشانی\*\*\*

دریافت: ۸۴/۶/۱۲ ، پذیرش: ۸۴/۹/۱۶

### چکیده:

**مقدمه و هدف:** سکته مغزی سومین علت شایع مرگ و میر در دنیا است و همچنین بزرگترین علت ناتوانی های طولانی مدت است. مهمترین راهکار برای تقلیل دادن این بیماری روش جلوگیری است که این مسئله به شناسایی و کنترل همه علت ها و ریسک فاکتورهای اصلاح پذیر بستگی دارد. از ریسک فاکتورهای نوظهور که برای سکته مغزی قابل پیشگیری و شاید یک علت برای این بیماری باشد هموسیستئین پلاسما است. در این مطالعه فرض شده است که افزایش هموسیستئین پلاسما یک ریسک فاکتور برای همه زیرگروههای استروک می باشد که اترواسکلروز در آن می تواند نقش اولیه داشته باشد.

**روش کار:** این مطالعه از نوع موردی - شاهدهی است ، شامل ۵۸ بیمار (۳۳ مرد و ۲۵ زن) که با استروک به یکی از بیمارستانهای دانشگاهی در همدان مراجعه کرده اند و گروه کنترل شامل ۱۰۳ نفر (۶۰ مرد و ۴۳ زن) با متوسط سنی ۵۰ سال که قبلاً سکته مغزی نکرده بودند. از هر دو گروه تاریخچه بر مبنای حذف نمودن ریسک فاکتورهای اصلاح پذیر عروقی و همچنین عوامل تأثیرگذار بر غلظت HcyS پلاسما تهیه و سپس نمونه خونهای ناشتا برای بررسی سطح هموسیستئین پلاسما مورد آنالیز قرار گرفت.

**نتایج:** با مقایسه گروه کنترل ، بیماران مبتلا به سکته مغزی نوع ایسکمیک (۴۴ نفر) و نوع خونریزی مغزی (۱۴ نفر) سطح توتال هموسیستئین پلاسما بالاتر و این نسبت بیشتر از ۱۱ میکرومول در لیتر بدست آمد که معنی دار بود.

**نتیجه نهایی:** یک ارتباط معنی دار بین افزایش هموسیستئین پلاسما و همه زیرگروههای سکته مغزی وجود دارد.

کلید واژه ها: اختلالات مغزی عروقی / هموسیستئین

### مقدمه:

بودن تفکیک می کند در این روش سن ، نژاد ، تاریخچه فامیلی و ژنتیک و جنس در گروه غیر قابل اصلاح و پرفشاری خون ، بیماری قلبی و دیابت ، دیس لیپیدمی ، مصرف سیگار و الکل ، افزایش فیبریژنوز ، افزایش آنتی کاردیولیپین آنتی بادی مصرف قرص OCP ( Oral Contraceptive Pill ) ، چاقی ، سابقه TIA ( Transient Ischemic Attacks ) ، استروک قلبی ، استنوز و سمع بروئی کاروتید در گروه اصلاح پذیر قرار می گیرند. یکی از این جامع ترین تقسیم بندی ها که توسط NCEP ( National Cholesterol Education Program ) انجام گرفته و در آخرین گزارش آنها ATP<sub>III</sub>

سکته مغزی به عنوان سومین علت مرگ و میر در جهان پس از سکته قلبی و سرطان می باشد و یک علت اصلی ناتوانی های طولانی مدت در بیماران می باشد ، کنترل علل مهم و شناسایی ریسک فاکتورهای قابل اصلاح امر بسیار مهمی است. در حال حاضر فقط در حدود دو سوم تمام استروکها ریسک فاکتور مشخص نظیر افزایش فشار خون ، دیابت ، تاریخچه بیماری قلبی و مصرف دخانیات و افزایش کلسترول پلاسما را دارند. دانشمندان به طرق مختلف ریسک فاکتورها را تقسیم بندی نموده اند (۱). یکی از این تقسیم بندی ها آنها را از نظر اصلاح پذیر

\* استادیار گروه نورولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان (mazdeh\_m2007@yahoo.com)

\*\* دانشیار گروه پاتولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

\*\*\* عضو هیأت علمی گروه پزشکی اجتماعی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

تجویز فولات استفاده کرد (حداقل ۸۰۰ میکروگرم در روز) و در صورتی که به سطح مطلوب نرسد از ۵۰۰ میکروگرم ویتامین B<sub>12</sub> و ۳ میلی گرم ویتامین B<sub>6</sub> به صورت روزانه بهره گرفت.

چون عنصر روی (Zinc) مانند ویتامین های گروه B، کوفاکتور آنزیمهای متابولیزه کننده Hcys است توجه به رژیم غذایی روزانه حاوی عنصر روی نیز که در بنشن، پسته، بادام، گردو، گوشت موجود می باشد، ضروری است (۱۲). حدود ۵٪ افراد دارای سطح بالای Hcys پلاسما و تقریباً ۱۵٪ افراد سطح متوسط به بالای Hcys پلاسما را دارند که این افزایش مسئول ۲۰-۱۰٪ بیماریهای عروق کرونر و ۴۰٪ سکته های مغزی و ۶۰٪ بیماریهای عروق محیطی شناخته شده است (۱۳).

در این مطالعه به تعیین رابطه سرمی Hcys پلاسما با بیماران مبتلا به استروک مغزی از نوع ایسکمیک و هم همورژیک پرداخته می شود.

### روش کار:

با توجه به نوع مطالعه مورد - شاهد، تعداد گروهها بر اساس تعیین حجم نمونه به ترتیب ۵۰ و ۱۰۰ نفر برآورد گردید.

دو گروه مبتلا به استروک از نوع ایسکمیک و همورژیک و گروه شاهد از افراد غیر مبتلا با محدوده سنی مشابه مورد مطالعه قرار گرفتند که در این مطالعه جمعاً ۱۶۱ نفر (۵۸ نفر مبتلا به استروک و ۱۰۳ نفر مربوط به افراد گروه کنترل) وارد شدند. دو گروه شاهد و بیمار جمع آوری شده در بیمارستان سینا همدان وابسته به دانشگاه علوم پزشکی که در طی سالهای ۸۴-۱۳۸۲ پذیرش شدند در مطالعه وارد شدند.

برای انجام آزمایش Hcys نمونه خون بر روی EDTA (Ethylene diamine tetra-acetic acid) یا هپارین گرفته شده و برای پایین آوردن دمای آن، باید سریعاً در یخ گذاشته شود، خون حتماً در عرض یکساعت بایستی سانتریفوژ شده و پلاسما جدا شده تا ۴ روز در دمای اتاق، ۴ هفته در دمای یخچال و چندین ماه در ۲۰- درجه پایدار است (۱۱) که این موضع در مطالعه لحاظ شده است. در افراد نرمال سطح Hcys پلاسما  $\mu\text{mol/L}$  ۵-۱۰ است و بالاتر از این مقدار به عنوان ریسک فاکتور مستقل در نظر گرفته شده است (۱۴، ۱۵).

معیارهای ورود به مطالعه: برای هر دو گروه بیمار و شاهد

(Adult Treatment Panel III) انتشار یافته است به ریسک فاکتورهای نوظهور (Emerging Risk Factors) اشاره می کند که شامل لیپوپروتئین a، فاکتورهای انعقادی (Prot C, S) و بعضی از آپولیپروتئینها (E<sub>4</sub>, B<sub>1</sub>, A<sub>1</sub>) (۲، ۳) و CRP با حساسیت بالا و افزایش هموسیستئین و کاهش فولات سرم می شود.

یکی از مهمترین ریسک فاکتورهای جدید که امروزه از آن به عنوان عامل خطر ساز برای ابتلا به سکته مغزی یاد می شود، هموسیستئین پلاسما (tHcys) Total Homocysteine می باشد

گوشت و پنیر مواد غذایی غنی از متیونین هستند که باعث تولید هموسیستئین اضافی می گردند زیرا هموسیستئین در طی واکنشهای ترانس میتیلاسیون وابسته به آدنوزیل متیونین، از متیونین ساخته می شود. میتیلاسیون دوباره آن به متیونین با واسطه دو آنزیم مختلف انجام می شود، این واکنش در بسیاری از بافتها توسط متیونین سنتتاز کاتالیز می شود که به Vit B<sub>12</sub> به عنوان کوفاکتور و متیل تراهییدروفولات به عنوان سوبسترا نیاز دارد، متیل تراهییدروفولات از طریق عمل آنزیمی وابسته به Vit B<sub>2</sub> به نام MTHFR (Methylen Tetra Hydro Folate Reductase) از منبع معمولی فولات Vit B<sub>9</sub> تامین می شود. در نهایت Hcys در طی واکنش متوالی وابسته به Vit B<sub>6</sub> تبدیل به ماده پیش ساز گلوآتایون می گردد (۴-۶) (که این ماده مهمترین ماده ضدپیری، آنتی اکسیدان و سم زدا در بدن می باشد، بطور کلی میتیلاسیون به عنوان رمز کند شدن پیری و حفاظت از بدن در برابر مواد سمی شناخته می شود. پایین بودن گلوآتایون به منزله بالا بودن هموسیستئین است (۷). هموسیستئین از طریق فرم فعال آن و تغییر در مقدار فاکتورهای انعقادی تشکیل لخته را آسان می سازد

تحقیقات اخیر در اروپا و آمریکا موید این مطلب بوده اند که بالا بودن Hcys خون به صورت ریسک فاکتور مستقل برای آترواسکلروزیس عمل می کند (۸، ۹). ترومبوزهای عروقی مکرر در افرادی که افزایش هموسیستئین دارند ۲-۳ برابر بیشتر اتفاق می افتد (۱۰)، از طرفی غلظت بالا رونده Hcys را حتی اگر در محدوده طبیعی باشد، می توان به عنوان ریسک فاکتور محسوب کرد (۱۱).

برای پایین آوردن سطح هموسیستئین ابتدا میتوان از

تا حداکثر ۸۴ ساعت متغیر بوده است (متوسط سنی ۶۰ سال). در گروه کنترل این محدوده سنی از حداقل ۱۲ سال تا حداکثر ۸۳ سال متغیر بوده است (متوسط سنی ۵۰ سال) که اختلاف معنی داری با گروه مبتلا نداشت ( $P > 0.05$ ) (جدول ۱).

جدول ۱: گروه سنی بیماران استروک مغزی

گروه سنی بیماران	تعداد	درصد
< ۴۰ سال	۸	۱۳/۷
۴۰-۴۹ سال	۴	۶/۹
۵۰-۵۹	۹	۱۵/۵
۶۰-۶۹	۲۱	۳۶/۳
۷۰-۷۹	۸	۱۳/۸
۸۰-۸۴	۸	۱۳/۸

آماره میزان هموسیستئین پلاسما در بیماران و گروه شاهد در جدول ۲ آمده است.

جدول ۲: آماره میزان هموسیستئین پلاسما در بیماران استروک مغزی و گروه شاهد

شاخصهای آماری هموسیستئین	گروه استروک مغزی	گروه شاهد
میانگین (μmol/lit)	۱۱/۹۲	۴/۱۹
فاصله اطمینان ۹۵٪ برای میانگین	۱۰/۴۴~۱۳/۴	۳/۸۷~۴/۱۱
میانه	۱۰/۷۵	۳/۸
نما	۹/۵	۱/۴
انحراف معیار	۵/۶۳	۱/۶۳
حداقل	۱/۵	۱/۲
حداکثر	۲۸	۹/۳

ترکیب جنسی در گروه بیماران ۴۳/۱٪ زن و ۵۶/۹٪ مرد و در گروه شاهد ۵۷/۷٪ زن و ۴۲/۳٪ مرد بوده است که از نظر آماری متفاوت از یکدیگر نمی باشد ( $P > 0.05$ ). از تعداد ۵۸ بیمار مبتلا به استروک ۲۵ بیمار زن و ۳۳ بیمار مرد بوده است که در نوع ایسکمیک فراوانی جنسی مرد به زن نسبت ۶/۵ و فراوانی جنسی در نوع هموراژیک مرد به زن نسبت ۹/۵ بوده است.

میزان هموسیستئین پلاسما بیماران استروک مغزی در ۲۴/۲٪ موارد مساوی یا بیشتر از ۱۵ μmol/L و در گروه شاهد در ۷۴/۸٪ موارد کمتر از ۵ μmol/L برآورد شد (جدول ۳).

پرسشنامه بر مبنای ریسک فاکتورهای اصلاح پذیر و غیر قابل اصلاح که در مقدمه شرح داده شده است تنظیم شد و عوامل مختلف که بر سطح tHcys تأثیر می گذارند (سندرم داون، بالا رفتن سن، جنس مذکر، یائسگی، نارسایی مزمن کلیه و بارداری، مصرف سیگار و قهوه و الکل اتانول، کم کاری تیروئید، دیابت، مصرف داروهای ضد تشنج و متوتریکسات، داروهای بیهوشی و لوودپا، پنی سیلین و کلوفیرات و سیکلوسپورین) در نظر گرفته شد لذا بیماران و گروه شاهدی که فاقد ریسک فاکتورهای اصلاح پذیر و به دور از عوامل مختلف تأثیرگذار بر tHcys که قابل حذف نمودن بوده است (مصرف داروهای موثر بر سطح tHcys و سندرم داون، بارداری، مصرف سیگار، قهوه، الکل و نارسایی مزمن کلیه، هیپوتیروئیدیسم، دیابت وارد مطالعه شدند.

قابل ذکر است که پیدا نمودند جمعیت ۵۸ نفری بیمار که از تمام ریسک فاکتورهای اصلاح پذیر و عوامل مختلف تأثیر گذار بر هموسیستئین پلاسما به دور باشند کار مشکلی بود که در طی نزدیک به ۲ سال این بیماران جمع آوری شدند، تا بتوان اظهار نظر قابل توجهی در مورد سطح سرمی Hcys به عنوان ریسک فاکتور مهم و خطر ساز در جمعیت بیماران مبتلا به استروک نمود.

نظر به اینکه کروماتوگرافی و ایمونواسی های آنزیمی (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) ELISA دو روش اصلی برای اندازه گیری tHcys می باشد و روش دوم از آنجا که معمولاً ساده و سریع بوده و برای بدست آوردن داده های اجرایی و برای آنالیز روتین آزمایشگاهی تست مناسبی است، در این مطالعه نیز با روش ELISA کار انجام شد. لوله خونگیری به هپارین آغشته و سپس یک نمونه خون ناشتا که از ۱۲-۶ ساعت پیش از نمونه گیری بیمار بایستی از مصرف غذای سنگین خودداری می نمود گرفته شده و سپس در عرض کمتر از یکساعت جهت سانتریفوژ فرستاده شد و سپس بعد از تهیه تمام نمونه ها و ارسال به آزمایشگاه در چندین نوبت، جهت آنالیز آماده شد.

داده های جمع آوری شده توسط نرم افزار SPSS و پیرایش دهم و استفاده از آزمونهای آماری ANOVA و t-test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

## نتایج:

محدوده سنی مبتلایان به استروک از حداقل ۱۵ سال

جدول ۳: فراوانی مقادیر هموسیستئین پلاسما بر حسب ابتلا به استروک مغزی

محدوده هموسیستئین پلاسما	استروک مغزی		جمع
	شاهد	تعداد	
< 5 μmol/L	۲ (درصد)	۷۷ (درصد)	۷۹ (۴۹/۱)
5-14/9 μmol/L	۴۳ (درصد)	۲۶ (درصد)	۶۹ (۴۲/۹)
≥ 15 μmol/L	۱۳ (درصد)	۰ (درصد)	۱۳ (۸/۱)

میانگین هموسیستئین پلاسما در بیماران استروک مغزی ۱۱/۹۲±۵۶/۳ و در گروه شاهد (غیرمبتلایان به استروک مغزی) ۴/۲±۱/۶۳ بود که اختلاف مشاهده شده از نظر آماری معنی دار گردید (P<0.05) (جدول ۴).

جدول ۴: مقایسه میزان هموسیستئین پلاسما در بیماران مبتلا به استروک مغزی و گروه شاهد

تعداد	هموسیستئین پلاسما μmol/Lit		*P.value
	Mean±SD	t	
۵۸	۱۱/۹۲±۵/۶۳	۱۳	P=0.000 significant
۱۰۳	۴/۲±۱/۶۳		

\* t-test

میانگین هموسیستئین پلاسما در بیماران استروک مغزی از نوع ایسکمی (۴۴ نفر) ۱۲/۲۱±۵/۵۱ و در بیماران استروک مغزی از نوع هموراژی (۱۴ نفر) ۱۱±۶/۱۲ بود که از نظر آماری تفاوت مشاهده شده معنی دار نگردید (P>0.05).

میانگین هموسیستئین پلاسما در بیماران استروک ایسکمیک با انفارکت در یکی از قسمتهای مغز (مخچه، بازال گانگلیا، همی سفر) ۱۲/۳۳±۶/۲ و در بیماران استروک ایسکمیک تیپ لاکونر ۱۲/۴۵±۳/۷ و در بیماران با انفارکت وسیع یک نیمکره مغز ۱۱/۹±۵/۹ و در بیماران با انفارکت متعدد در دو نیمکره ۱۱/۸±۴/۲ بود که از نظر آماری متفاوت از یکدیگر نگردید (P>0.05).

### بحث:

میانگین هموسیستئین پلاسما بیماران استروک مغزی در گروه مبتلا ۱۱/۹ و در گروه کنترل ۴/۲ بود که کاملاً دلالت بر افزایش هموسیستئین پلاسما در بیماران استروک که بدون ریسک فاکتور اصلاح پذیر و به دور از برخی عوامل دخیل بر Hcys پلاسما بوده اند، داشته که

می توان به عنوان ریسک فاکتوری مستقل به آن نگاه کرد. در مطالعه سوبول و همکاران مکانیسم مسئول برای ارتباط بین افزایش سطح Hcys و ایسکمیک استروک را ناشناخته خوانده است (۱۶). حال آنکه عمده مطالعات از جمله مطالعه هاربویی و همکاران مبتنی بر تأیید رابطه بین هموسیستئین و پاتوژنز آترواسکلروز است (۱۷). افزایش سطح هموسیستئین یک ریسک فاکتور برای بیماری قلبی و استروک ایسکمیک شناخته شده است. در مطالعه فنیکس و همکاران همچنین کاهش سطح پلاسمایی فولات یک فاکتور مساعد کننده برای خونریزی داخل مغزی خوانده شده (۱۸) اما در مطالعه حاضر، به ارزیابی هموسیستئین پلاسما در استروک هموراژیک نیز پرداخته شده که نتایج حاکی از این است که میانگین افزایش Hcys پلاسما در بیماران استروک از نوع ایسکمی μmol/L ۱۲/۲ و در نوع هموراژیک استروک μmol/L ۱۱ بوده، که از نظر آماری چون تفاوت مشاهده شده معنی دار نیست، به معنی این می باشد که در هموراژیک استروک هم افزایش هموسیستئین پلاسما دخیل می باشد.

در مطالعه هانکی و همکاران افزایش غلظت هموسیستئین پلاسما به علل مختلفی از جمله موتاسیون ژنی، کمبود ویتامین ناشی از تغذیه ناکافی و نتیجه ای از بیماری سیستمیک نظیر بیماری کلیه و مصرف داروها و افزایش سن ارتباط یافته است (۱۹). اما در مطالعه اخیر بعد از حذف برخی عوامل دخیل از جمله ابتلا به بیماری کلیه و دیابت، تیروئید، مصرف داروهای موثر بر افزایش Hcys و سندرم داوون و مصرف سیگار و قهوه و الکل شاید بتوان افزایش هموسیستئین پلاسما در جمعیت مورد مطالعه را عمدتاً به مسئله شاخصهای مربوط به شیوه زندگی از نظر دریافت ویتامین و ورزش مربوط نمود زیرا بالا رفتن سن گرچه در افزایش Hcys دخیل است اما نمی تواند به عنوان تنها فاکتور پیش رو در این زمینه باشد. در جمعیت مورد مطالعه بعد از اکثریت سنی بیماران که در گروه ۶۹-۶۰ سال بیشتر بوده است، ۳۶٪ افراد مبتلا در زیر این گروه سنی قرار داشته اند. Hcys پلاسما یک ریسک فاکتور تثبیت شده برای استروک در بیماران مسن می باشد اما یک ارتباط محکم بین افزایش سطح Hcys و ریسک برای حوادث عروقی تکرار شونده در بیماران جوان با ایسکمیک یا TIA<sub>s</sub> (سکته خفیف گذرا مغزی) مشاهده شده است که در مطالعه باس و همکاران

به آن اشاره شده است (۲۰).

تقریباً ۸۰٪ جمعیت مورد مطالعه بالای ۵۰ سال سن داشته اند که شاید بتوان به اهمیت غربالگری این تست در بیماران ثابت شده از نظر حوادث عروقی مغزی یا در معرض خطر تاکید نمود و در مطالعات بعدی به آن پرداخت. در مطالعه ساچ دو و همکاران قید شده که افزایش Hcys می تواند سهم مستقیم در اتروقی مغزی و اختلال شناختی و احتمالاً بیماری آلزایمر داشته باشد (۲۱). با توجه به اینکه میانگین هموسیستئین پلاسما در بیماران استروک ایسکمیک با انفارکت در یکی از قسمتهای مغز (مخچه، بازال گانگلیا و یا همی سفر) و در بیماران با استروک ایسکمیک تیپ لاکونر و بیماران با انفارکت وسیع یک نیمکره و در بیماران با انفارکت متعدد دو نیمکره از نظر آماری متفاوت نبود لذا می توان گفت که میزان افزایش هموسیستئین پلاسما در این مجموعه بیماران به محل ضایعه مرتبط نمی باشد.

در مطالعه اخیر میزان سطح هموسیستئین در بیماران استروک در ۲۴/۲٪ جمعیت بالاتر از  $15 \mu\text{mol/L}$  بوده است که در مطالعه یانگ و همکاران، در بیماران سطح Hcys با ارقام بالای  $5 \mu\text{mol/L}$  نیز حتی در معرض خطر ذکر می شوند (۱۴، ۱۵). لذا به نظر می رسد تغییر در شیوه زندگی و درمان دارویی بهینه برای فاکتورهای خطر معمولی ضروری باشد و همچنین خطر بالقوه برای کمبود ویتامین بایستی در این افراد مورد ارزیابی و نیز تحت درمان قرار گیرد. فولیک اسید و ویتامین B<sub>6</sub> و B<sub>12</sub> سطح سرمی Hcys پلاسما را کاهش می دهند اما اثرات درازمدت روی ریسک بیماریهای عروقی هنوز ناشناخته و قضاوت درباره فواید درمانی آنها باید در انتظار یافته های مبتنی بر امتحانات کلینیکی باقی بماند.

### نتیجه نهائی:

بین میزان افزایش هموسیستئین پلاسما و بیماران مبتلا به استروک اعم از هموراژیک و ایسکمیک یک ارتباط معنی دار وجود دارد.

### پیشنهادات:

۱- طراحی غنی سازی آرد نان با اسید فولیک در که تعدادی از کشورها از جمله ایالات متحده و کانادا از سال ۱۹۹۷ به مرحله اجرا درآمده است.

۲- در جمعیت عمومی غربالگری این تست tHcys موجه نمی باشد اما در جمعیت در معرض خطر با توجه به اینکه

سطح افزایش یافته Hcys یک فاکتور پیش آگهی برای وقایع جدید عروقی و مرگ و میر می باشد. غربالگری این تست توصیه می شود.

۳- تجویز ویتامین های B<sub>6</sub>، B<sub>12</sub> به عنوان مکمل های همراه با مصرف ویتامین B<sub>9</sub> (فولات)، که هم ارزان قیمت و هم به خوبی تحمل می شوند در جلوگیری اولیه و ثانویه استروک به عنوان توصیه غذایی پیشنهاد می گردد و بایستی به عنوان یک راهکار منطقی در بیماران با افزایش ریسک خطر برای استروک و آنهایی که غلظت بالای هموسیستئین را دارند در نظر گرفته شود.

### منابع:

- Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Marsden C. Neurology in clinical practice. 3rd ed. Bulterworth: Heine-mann, 2000:1126.
- Trelogan S. Gene can cause cprony artery disease. Genetics Health 2000 Sep; 12(2): 171-8.
- Simon H. Acute ischemic stroke, new concepts of care. Internet Stroke, 2004 Oct.
- آریا فارمد. هموسیستئین تام: رهنمودهایی جهت اندازه گیری بالینی. ماهنامه آریون، شماره ۳، ۱۳۸۲: ۱۹-۶.
- Jellin JM, Batz F. Serum homocysteine level. Clin Lab Int 2002 Jun; 26(4): 121-3.
- Packer L, Haramaki M. Serum homocysteine. Lab Medica 2002; 19(4): 7-8.
- Ganotakis ES, Vrentoz GE. Diet, Serum homocysteine level on IHD. Br J Nutr 2004 June; 91(6): 1013-19.
- Superko HR. In herited disorders contributing to coronary heart disease. www.heart disease.org. 1996.
- Sarkar PK, Lambert L. Can lowering homocysteine levels reduce the incidence of stroke. J Clin Pharm Ther 1999 Oct; 24(5): 331-8.
- Kuvsisto J. Potential genetic risk factors for stroke. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 1280.
- CCF Pathology and Lab medicine guide. Blood test to determine risk of coronary artery disease. Cleveland Clinic Heart Disease, 2003.
- Hoogeveen RC, Jasrinder K, Gambhir J. Evaluation of LP (a) and other independent risk factor for CHD in

- Asian , Indians and their Counterparts. *Lipid Res* 2001; 42: 631-8.
13. Czeiel OE , Matos L. The role of hyperhomocysteinemia in the etiology of some vascular diseases. *Orv Jetil* 1998 Sep; 139(37): 2191-6.
  14. Morbidity - Mortality - Weekly - Reports. Assessment of laboratory tests for plasma homocysteine select laboratories. 1999 Nov; 48(44): 1013-15.
  15. Yang F , Tan HM , Wang H. Hyperhomocysteinemia and atherosclerosis. *Sheng Li Xue Bao* 2005 Apr; 57(2): 103-14.
  16. Sobol AB , Blad E , Loba F. Fractions of total plasma homocysteine in patients with ischemic stroke before the age off 55 years. *Angiology* 2005 Mar-Apr; 56(2): 201-9.
  17. Harboe-concalves L , Vs LS , Buzzi M. Association between plasmatic levels of homocysteine ans stroke : a transversal analytic study. *Arq Neuropsiquir* 2005 Mar; 63(1): 97-103.
  18. Fang X , Namba H , Akamine S , Sugiyamak . Methylen tetrahydrofolate reductase gene polymorphism in patients with cerebral hemorrhage. *Neurol Res* 2005 Jan; 27(1): 73-6.
  19. Kankey CJ , Eikeleboom JW , Van Bockxmeer FM. Clinical usefulness of plasma homocysteine in vascular disease. *Med J Aust* 2004 Sep; 181(6): 314-8.
  20. Bos MJ , Van Goor ML , Koudstaal PJ , Dippel DW. Plasma homocysteine is a risk factor for recurrent vascular event in young patients with an ischemic stroke or TIA. *J Neuro* 2005 Mar ; 252(3): 332-7.
  21. Sachder P. Homocysteine , cerebrovascular disease and brain atrophy . *J Neurol Sci* 2004 Nov; 226(1-2): 25-9.