



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**HEMORAJİK VE İSKEMİK İNMELERDE PARAOKSONAZ VE
ARİLESTERAZ ENZİMLERİNİN AKTİVİTE ÖLÇÜMÜ**

**Dr. ÜNAL ÖZTÜRK
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2015



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**HEMORAJİK VE İSKEMİK İNMELERDE PARAOKSONAZ VE
ARİLESTERAZ ENZİMLERİNİN AKTİVİTE ÖLÇÜMÜ**

**Dr. ÜNAL ÖZTÜRK
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç.Dr. SEFER VAROL**

**DİYARBAKIR-2015
Etik Onay: 30.10.2013/411**

DÜBAP Proje No:14-TF-04

ÖNSÖZ

İlk tez öğrencilerinden biri olmaktan onur duyduğum, ayrıca uzmanlık tez konumun seçiminde, yürütülmesinde ve sonuçlandırılmasında ilgi, destek ve sabrını esirgemedi zaman ayıran danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Sefer VAROL'a,

İyi bir nörolog olmanın sırrının, bulunan her fırsatta çalışmak ve kendini geliştirmek olduğunun örneğini gösteren ve bu fikri asistanlarına da aşılayan, öğrencilerinin hem asistanlık sürecinde hem de sonrasında başarılı olması için elinden geleni esirgemeyen, tez çalışmama da destekte bulunan Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet Ufuk ALUÇLU'ya, Prof.Dr. Nebahat TAŞDEMİR, Doç.Dr. Yusuf TAMAM, Doç.Dr. Ertuğrul UZAR, Doç.Dr. Mehmet Uğur ÇEVİK, Doç.Dr. Abdullah ACAR, Doç. Dr. Adalet ARIKANOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Yavuz YÜCEL, Yrd. Doç. Dr. Eşref AKIL, Yrd. Doç. Dr. Demet ARSLAN, Yrd. Doç. Dr. Hasan Hüseyin ÖZDEMİR'e

Asistanlık yıllarımın en mutlu ve güzel anılarımla aklımda kalmasını sağlayan, birlikte çalıştığım tüm arkadaşlarıma,

Son olarak, her zaman her konuda beni destekleyen sonsuz sevgi ve ilgileri ile her daim yanımda ve benimle olduklarına inanmamı sağladıkları aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ünal ÖZTÜRK

ABSTRACT

Background: Stroke is a multifactorial disease arising from genetic and environmental risk factors or their interaction. The underlying cause of the majority of ischemic strokes is an atherosclerotic plaque in the carotid arteries. Oxidative modification of serum low density lipoproteins (LDL) in the arterial wall is considered to be an important early step in the development of atherosclerosis. Paraoxonase-1 (PON1) has been considered as an anti-atherosclerosis factor, because it can reduce the oxidative modification of lipoproteins and macrophage foam cell formation occurring in the early phase of atherosclerosis. Therefore, it is easily inferred that the changes in serum PON1 concentrations or activity can affect vascular disease status. Arylesterase (ARE) is considered as the main protein indicator which is not affected by changes in PON1.

Objectives: This study was to investigate the effect of serum PON1, ARE activities relationship with stroke.

Material and Methods: We evaluated and compared the PON1, ARE activity and LDL, HDL levels in 40 ischemic stroke, 33 hemorrhagic (intracerebral hemorrhage) stroke patients and 22 control patients. Moreover, the relationship between PON1 and ARE activity and other biochemical parameters were also investigated.

Results: Statistical analyses revealed that PON1 activity and LDL, HDL levels were not different between groups ($p=0.888$, $p=0.058$, $p=0.621$, respectively), but ARE activity was found significantly lower in ischemic stroke patients compared to hemorrhagic group ($p=0.010$). There was no correlation between PON1 activity and HDL cholesterol in ischemic stroke patients and control group. Also there was no correlation between PON1 activity and ARE.

In conclusion: HDL concentration and PON1 activity were similar between patients and control group and could not be determined as a risk factor for stroke. ARE activity was significantly lower in ischemic stroke patients compared to hemorrhagic group and control group. This study identified that ARE activity may be as important risk factor for ischemic stroke.

Key words: Stroke, Paraoxonase, Arylesterase, LDL, HDL.

ÖZET

Giriş: İnme, genetik ve çevresel risk faktörleri ve bunların etkileşiminden ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalıktır. İskemik inmenin altında yatan en önemli neden, karotis arterlerdeki aterosklerotik plaklardır. Arteriyel duvardaki serum düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) oksidatif değişikliği, aterosklerozun gelişiminde önemli erken basamaklardan biri olarak düşünülmektedir. Paraoksonaz1 (PON1) antiaterosklerotik faktör olarak düşünülmektedir. Çünkü PON1, aterosklerozun erken döneminde oluşan makrofaj köpük hücre oluşumu ve lipoproteinlerin oksidatif değişikliğini azaltabilir. Bu nedenle, serum PON1 konsantrasyonu veya aktivitesindeki değişikliklerin vasküler damar durumunu etkileyebileceği sonucu kolaylıkla çıkarılabilir. Arilesteraz (ARE) PON1'deki değişikliklerden etkilenmeyen ana protein belirteci olarak düşünülmektedir.

Amaç: Serum PON1 ve ARE aktivitelerinin etkileri ile inme arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: İskemik inmeli 40 hasta, hemorajik (intraserebral hemoraji) inmeli 33 hasta ve 22 kontrol hastasında PON1, ARE aktivitesi, LDL ve HDL düzeylerini karşılaştırıp değerlendirdik. Bununla beraber PON1, ARE aktivitesi ile diğer biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiyi de araştırdık.

Bulgular: İstatistiksel analizde PON1 aktivitesi, LDL, HDL düzeyi açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı (Sırasıyla, $p=0.888$, $p=0.058$, $p=0.621$). Ancak ARE aktivitesi, hemorajik grupla karşılaştırıldığında iskemik inmeli hastalarda anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0.010$). İskemik inmeli hastalarda ve kontrol grubunda PON1 aktivitesi ile HDL kolesterol ile pozitif korelasyon yoktu. Ayrıca tüm gruplarda, PON1 aktivitesi ve ARE arasında pozitif korelasyon yoktu.

Sonuç: HDL konsantrasyonu ve PON1 aktivitesi, hastalar ve kontrol grubu arasında benzer olup, inme için bir risk faktörü olarak belirlenemedi. ARE aktivitesi iskemik inmeli hastalarda, hemorajik gruba ve kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde düşük bulundu. Bu çalışma, ARE aktivitesinin iskemik inme için önemli bir risk faktörü olabileceğini belirledi.

Anahtar Kelimeler: İnme, Paraoksonaz, Arilesteraz, LDL, HDL.

KISALTMALAR LİSTESİ

NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
SVH	Serebrovasküler hastalık
WHO	World Health Organization
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
PON1	Paraoksonaz1
ARE	Arilesteraz
GİA	Geçici iskemik atak
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
SAK	Subaraknoid kanama
SKA	Serebral kan akımı
SVR	Serebral vasküler rezistans
SPB	Serebral perfüzyon basıncı
NO	Nitrik oksit
OCSP	Oxfordshire Community Stroke Project
TACI	Total Anterior Dolaşım İnfarktı
PACI	Parsiyel Anterior Dolaşım İnfarktı
POCI)	Posteriyor Dolaşım İnfarktı
LACI	Laküner infarkt

TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
DM	Diyabetes mellitus
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PROACT	Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism
EMS	Emergency Management of Stroke
IMS	Interventional Management of Stroke
IST	International Stroke Trial
CAST	Chinese Acute Stroke Trial
İKA	İnternal Karotis Arter
JNC 7	Joint National Committe 7
ADA	American Diabetes Association
NCEP ATP III	National Cholestrol Education Program Adult Treatman Panel III

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ABSTRACT	ii
ÖZET	iii
KISALTMALAR LİSTESİ	iv
İÇİNDEKİLER	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnme Tanımı	3
2.1.1.Epidemiyoloji.....	3
2.1.2.Patofizyoloji	5
2.1.3. İnme Sınıflaması.....	7
2.1.3.1. Klinik Sınıflama	7
2.1.3.2. Etyolojik Sınıflama.....	8
a) Büyük Damar Aterosklerozu.....	8
b) Kardiyo-Aortik Embolizm	9
c) Küçük Damar Hastalığı (Laküner Enfarkt).....	9
d) Diğer nedenler	9
2.1.3.3. İskemik İnmeye Neden Olan Diğer Nedenler	10
2.1.3.4. Nedeni Belirlenemeyen Nedenler:.....	11
2.1.4. İskemik İnmede Risk Faktörleri	11
2.1.5. Akut İskemik İnme Tedavisi	13
2.1.5.1. Rekanalizasyon.....	13
2.1.5.2. İntra-Venöz (İV) Tromboliz:.....	13

2.1.5.3.	İnra-Arteryel Mekanik Tromboliz:	13
2.1.5.4.	Erken Sekonder Profilaksi	14
2.1.5.5.	Antikoagulan Tedavi:	14
2.1.5.6.	Antiagregan Tedavi:	14
2.1.5.7.	Nöroproteksiyon	15
2.1.5.8.	Komplikasyonlara Yönelik Tedaviler	15
2.1.6.	Hemorajik inme	15
2.1.6.1.	Genel Klinik Özellikler, Bulgu ve Belirtiler:	16
2.1.6.2.	Etyoloji ve Patofizyoloji:	17
2.1.7.	Ateroskleroz	17
2.2.	Paraoksonaz /arilesteraz (PON1/ARE):	20
2.2.1	Enzimin Keşfi	20
2.2.2.	PON1 Enzimi	21
2.2.3.	PON Genleri ve Proteinleri:	21
2.2.4.	PON1'in Kimyasal Yapısı ve Özellikleri	22
2.2.5.	Paraoksonazın Sentez ve Sekresyonu:	26
2.2.6.	Hidrolitik Aktivite; Organofosfatlara Karşı Koruma:	27
3.	MATERYAL VE METOD	27
3.1.	Olgu secimi:	27
3.2.	Örneklerin Toplanması ve Saklanması	27
3.3.	Biyokimyasal Analizler:	30
3.4.	İstatistiksel Analizler:	31
5.	BULGULAR	33
6.	TARTIŞMA	40
7.	KAYNAKLAR	44

TABLO LİSTESİ

Tablo I: Paraoksonaz aktivitesinin manuel ölçümü.	31
TabloII : Arilesteraz aktivitesinin manuel ölçümü.	31
TabloIII: Hasta ve kontrol gruplarının fiziksel özelliklerinin karşılaştırılması	33
TabloIV : İskemik inme grubunun sınıflandırmaya göre bulguları	34
Tablo V: Grupların vasküler risk faktörlerine göre dağılımı	35
Tablo VI: Hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal analiz sonuçları	36
Tablo VII: Hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal analiz sonuçları	37
Tablo VIII: Kontrol grubunda biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizleri	38
Tablo IX: İskemik inme grubunda biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizleri	38
Tablo X: Hemorajik inme grubunda biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizleri	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: PON1 Enziminin Kimyasal Yapısı

23



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnme (stroke), nörolojik hastalıklar içerisinde geniş oranda görülen, pek çok ülkede kalp hastalığı ve kanserden sonra üçüncü sırada ölüm nedeni olan majör bir sağlık problemidir. Serebrovasküler hastalıkların patogenezi, etyolojisi ve epidemiyolojisinin anlaşılmasında önemli adımlar atılmıştır. Tedavi ve tanıda yeni metodlar geliştirilmiştir. Amerikan Nörolojik Bozukluklar ve İnme Ulusal Enstitüsü [National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)] serebrovasküler hastalığı şu şekilde tanımlamıştır; bir beyin bölgesinin, iskemi veya kanama sonucu kalıcı veya geçici olarak etkilenmesi ve/veya beyni ilgilendiren bir ya da daha fazla kan damarının primer patolojisidir(1).

Serebrovasküler hastalık (SVH) genel bir terim olmasına karşın, inme, başlangıcının akut olması nedeni ile sınırlı bir anlam içerir. Dünya Sağlık Örgütü [World Health Organization (WHO)] kriterlerine göre inmenin tanımı şu şekilde yapılmaktadır; ani gelişen, 24 saatten fazla süren ya da bu süre içerisinde ölümle sonlanan, vasküler nedenden başka bir neden ortaya konulamayan, fokal veya yaygın nörolojik defisitlerdir(2, 3).

Yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalar sonucu SVH için risk faktörleri incelenmiştir. Yaş, cinsiyet, aile hikayesi, ırk gibi değiştirilemeyen risk faktörleri kontrol altına alınamamakla birlikte, arteriyel hipertansiyon, diyabet, kalp hastalığı, dislipidemiler, sigara kullanımı, doğum kontrol ilaçlarının kullanımı, artmış fibrinojen, karotis arter stenozu gibi risk faktörleri tedavi veya kontrol edilebilmektedir(4).

Ateroskleroz, lipidler ile doldurulmuş orta ve büyük arterlerin sinsice ilerleyen, multifokal, immuno-inflamatuvar bir hastalığıdır. Aterosklerozun en zararlı sonuçları; kalp krizi ve inmedir. Bunlara aterosklerotik lezyon üzerine trombüs oturması sebep olmaktadır. Ateroskleroz yıllarca süren yavaş ve sessiz gelişme sonrasında, aniden lümen içerisinde trombüs gelişimi ile komplike olmaktadır(5).

Artmış plazma düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol konsantrasyonu, ateroskleroz gelişiminde primer bir risk faktörüdür. LDL-kolesterolün oksidasyonu

aterosklerozun başlangıç döneminde anahtar rol oynar ve sonuç olarak makrofaj tarafından alınan LDL köpük hücrelerin oluşumuna yol açar. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolün serum düzeyinin artması ise ateroskleroz gelişimini engellemektedir. HDL, kolesterolün ekstrahepatik dokulardan alınması ve karaciğere transportunda görev alır. Bu işlev “Ters Kolesterol Transportu” olarak bilinir. Son yıllarda HDL’nin ters kolesterol transportu dışında başka antiaterojenik özellikleride olduğu anlaşılmıştır. HDL, LDL’nin oksidasyonunu engellemektedir. Özellikle HDL ilişkili serum enzimlerinin antioksidan etkileri dikkat çekicidir(6, 7).

Paraoksonaz; paraoksonaz, arilesteraz ve diazoksonaz aktivitelerine sahip olan kalsiyum bağımlı esterazdır. İnsan serumunda esasen HDL ile kompleks şeklinde bulunmaktadır. Bakır iyonların ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan LDL ve HDL’yi korumaktadır. Bu koruma PON enziminin aktive fosfolipidlere ve lipid peroksid ürünlerine karşı hidrolitik aktivitesinden kaynaklanmaktadır(8).

Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran SVH hastalarında iskemik ve hemorajik SVH ile PON1 ve arilesteraz aktivitesi arasında bir ilişki olup olmadığının belirlenmesi, PON1 ve ARE aktivitesinin serebrovasküler hastalık etiopatogenezinde risk faktörü olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnme Tanımı

WHO, inmeyi; “hızlı gelişen, serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğuna bağlı klinik bulgular olup, bu bulguların 24 saat veya daha uzun sürmesi veya ölümle sonuçlanması” olarak tanımlamıştır(9). Bu tanıma göre, vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmamalıdır. Tanım; serebral infarkt, primer intraserebral kanama ve subaraknoid kanamayı içermektedir(10).

Öncesinde, geçici iskemik atak (GİA); 24 saatten kısa süren semptomlarla giden, herhangi bir fokal serebral iskemi olarak tanımlanırken, son zamanlarda, dünya çapındaki birçok çalışmada, klasik olarak GİA olarak tanımlanan durumların %30-50’sinde, difüzyon ağırlıklı MRI’da beyin hasarı gösterilmiştir(11). 2002’de GİA için “beynin fokal rahatsızlığı ya da retinal iskemi ve 1 saatten kısa süren semptomlarla seyreden ama infarktla ilişkili hiçbir göstergenin olmadığı kısa bir fonksiyon bozukluğu epizodu” tanımı yapılmıştır(12). 24 saatten kısa süreli semptomları olan ancak nöro-görüntüleme infarkt söz konusu olan hastalar, GİA yerine inme olarak sınıflandırılmaktadır(13).

2.1.1. Epidemiyoloji

İnme, Amerika Birleşik Devletleri ‘nde (ABD) ölüm nedenleri içerisinde koroner arter hastalıkları ve kanserden sonra 3. sırada yer almaktadır. Altmış yaş üstü popülasyonda kardiyovasküler hastalıklardan sonra serebrovasküler hastalıklar, dünyada ikinci sırada ölüm nedenidir. Sakatlık ve işgücü kaybının ise birinci nedenidir(14, 15). İnme prevalansı, belli bir popülasyonda özel bir zaman dilimindeki toplam olgu sayısıdır(16). ABD’de 18 yaştan büyükler için inme prevalans tahminleri; beyazlarda % 2.3, siyahlarda %3.4, Amerika yerlilerinde %5.8 ve Asya orijinlilerde %2 olarak bildirilmiştir(17, 18).

Her yıl 780000 kişi yeni veya tekrarlayan inme ile karşılaşmaktadır. Bunların yaklaşık dörtte biri yeni, dörtte üçü tekrarlayan inmedir. Her 40 saniyede bir kişi inme hastası olmaktadır (19). İnme subtipleri iskemik, intraserebral kanama ve

subaraknoid kanama (SAK) olarak ayrıldığında, dünya genelinde tüm inmelerin %80'ini iskemik inmelerin, %15'ini intraserebral kanamaların ve %5'ini SAK'ların oluşturduğu bildirilmiştir(19).

Ülkemizde serebrovasküler hastalık epidemiyolojisi ile ilgili olarak en son yapılan ve en geniş kapsamlı olan çalışma, Sağlık Bakanlığı ve Hıfzıssıhha Enstitüsü'nün 2002-2004 yılları arasında yapmış olduğu Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması'dır. Türkiye'de ölüme neden olan ilk 10 hastalığın dağılımı araştırıldığında, kardiyovasküler hastalıklar %21,7 ile birinci sırada, serebrovasküler hastalıklar ise %15 ile ikinci sırada ölüm nedenidir(20). Toplumsal yük oluşturan hastalıklar 3 ana grupta incelenmiş ve ikinci grubu oluşturan kardiyovasküler hastalıklar ve diğer sistemik hastalıklar ülkemizde sırasıyla %63.9 ile, %76.2 yükle Avrupa Birliği ülkelerinden daha az bir değere sahipken, %40.1 ile gelişmekte olan ülkelerden daha yüksektir. Serebrovasküler hastalık nedeniyle ölüm; ülke genelinde erkeklerde %15.5, kadınlarda ise 15.7 olarak bulunmuştur. Kentsel alanda 60 yaş üzerinde bu oran; erkeklerde %20.8, kadınlarda ise %20.2'ye yükselmektedir(21).

Türkiye'de inme alt tiplerinin dağılımı Avrupa ve ABD'ye göre farklılık göstermektedir. Hemorajik inme ülkemizde, dünya genelinde bildirilen değerlerden daha yüksek sıklıkta olarak ortaya çıkmaktadır. Türk Çok Merkezli Strok Çalışması'nda bu sıklıklar %29 kanama, %71 iskemi olarak bildirilmiştir(20). Kumral ve arkadaşlarının çalışmalarında iskemik inme sıklığı % 77, kanamalı inme % 17 ve subaraknoid kanama sıklığı ise %4 olarak bildirilmiştir(22).

Serebrovasküler risk faktörlerinin dünyanın her yerinde değişen ve benzeşen yaşam tarzları ve beslenme alışkanlıkları ile çocukluk çağından başlayarak bir yük oluşturmaları ve gelecekte serebrovasküler olayların çok daha önemli boyutlar kazanabileceğini düşündürmektedir. Serebrovasküler olaylar için gelecek tahminlerine bakıldığında Avrupa için 2000 yılında 1,1 milyon/yıl olarak verilen inme vakasının, 2025 yılında sadece demografik değişiklikler bazında 1,5 milyona yükseleceği bildirilmiştir(23). 2005-2050 yıllarında, İsveç gibi gelişmiş bir ülkede bile inme sıklığının %16 artacağı ileri sürülmüştür(24). Günümüze ait ve gelecekteki nüfus verileri ve risk faktörlerindeki artışlar göz önüne alındığında serebrovasküler

hastalıklardan ölüm hızının 2015 yılında %10.19, 2030 yılında ise %10.63 olacağı tahmin edilmektedir(19).

Ülkemizde de benzer düzeylerde olan risk faktörleri ve serebrovasküler hastalıklara atfedilen ölüm ve sakatlık oranlarının yüksekliği nedeni ile zamanında yapılan etkin önlemler ve tedaviler, hem toplum sağlığı hem de ülke ekonomisi için oldukça önemlidir.

2.1.2. Patofizyoloji

İnme hastasını tedavi etmek için, beyin kan akımı ve metabolizmasının nasıl sağlandığı, otoregülasyon mekanizmaları ve iskemik hasarlanmanın aşamaları iyi bilinmelidir.

İnsan beyni, istirahat halinde yaklaşık olarak vücuttaki oksijenin %20'sini, glukozun ise %25'ini tüketmektedir. Yine istirahat halindeki bir insanda global serebral kan akımı yaklaşık 50-55 ml/100 gr beyin dokusu/dakika'dır ve bu istirahattaki kalp debisinin %15-20'sidir(24).

Serebral kan akımını (SKA) belirleyen faktörler, serebral vasküler yatağın kan akımına direnci, yani serebral vasküler rezistans (SVR) ve serebral vasküler yataktaki net basınç gradyenti olan serebral perfüzyon basıncıdır (SPB). SVR'ı nöroeffektör sinirler, endotel hücrelerinin parakrin sekresyonu, dolaşan hormonal etki tarafından kontrol edilen küçük arter ve arteriyol çapı değişimleri belirler. SPB normal ve sabit olduğunda SKA değişiklikleri, SVR'daki bu değişimlerden kaynaklanır(25).

Otoregülasyon, serebral kan akımında önemli bir değişiklik olmadan iki arteriyel kan basıncının belirli değerler arasında dalgalanmasına imkan veren düzenleyici bir mekanizmadır. Bu regülasyon primer olarak prekapiller rezistanstaki değişikliklerle sağlanır ve inme veya subaraknoid kanama gibi durumlarda kısmen ya da tamamen bozulur(26). Ayrıca, kan akımının yerel kontrolünde vasküler tonus üzerinde etkileri olan nitrik oksit (NO), prostoglandinler, adenosin, potasyum ve kalsiyum gibi katyonlar ve endotelinin rolü önemlidir(25).

İskemi sırasında SPB'daki düşüş; SKA'da kademeli bir düşüşe yol açar. SKA, 20-25 ml/100 gr/dak değerine düşene kadar iskemi bulguları görülmez. SKA 10 ml/100 gr/dak altına düştüğünde; oksijen ve glukoz yetmezliği ile enerji yoksunluğu başlar, potasyumun hücre dışına çıkışı ve kalsiyumun hücre içine girişi ile nöronal depolarizasyon gerçekleşir. Bu depolarizasyon bir kez gerçekleştiğinde, SKA kısa süre içinde tekrar sağlanmazsa nöronlar ölürler(27). Oksijen ve glukoz düzeylerinde azalma, ATP yapımında bozulmaya neden olur, anaerobik glikoliz tetiklenir ve laktik asidoz gelişir(28). Enerji ve iyon pompa yetmezliği ve geri alım mekanizmalarındaki bozuklukların sonucunda, ekstraselüler ortamda glutamat birikir, NMDA reseptörlerinin ve NMDA olmayan reseptörlerin aşırı uyarılmasına yol açar. Bu aşırı uyarılma ile hücre içine yüksek miktarda sodyum ve su girişi olup, dendritlerde şişme gerçekleşir, kalsiyum artışı ile fosfolipaz A2, kalpain, siklooksijenaz ve NO sentaz gibi kalsiyum bağımlı enzimler aktive olurlar. Bu aktivasyon sonucunda arasinoid asit metabolitleri, süperoksit ve NO gibi hücre ölümünde rol alan mediatörler oluşur(26). Serbest radikal oluşumu hücre ölümünü tetikler ve kalsiyumun ortamdaki uzaklaştırılmasını engelleyerek bir kısır döngü oluşturur(29). Özellikle toksik düzeylere gelen NO, eş zamanlı oluşan süperoksit ile reaksiyona girerek peroksinitrit oluşturur ve bu reaktif oksijen radikalleri ile birlikte hücre içindeki protein, karbonhidrat, lipitler ve nükleik asitlerle reaksiyona girerek hücre içi zararı artırır. Ayrıca, kan beyin bariyerini bozarak vazojenik ödeme neden olur, mikrodolaşımı bozup, lökositlerin iskemik dokuya geçişine yol açarak hasarı arttırırlar(30).

İskemi sonrası ilk aktive olan hücreler, mikroglialar ve astrositlerdir. Mikroglialar aktive olunca şekil değiştirirler, fagositik özellikler kazanırlar ve sitokinler salarlar. İskemiden 4-6 saat sonra dolaşımdaki lökositler, adezyon molekülleri vasıtası ile beyin dokusuna göç ederler. Bu adezyon moleküllerinden en önemli rol oynayanlar; E ve P selektin, interselüler adezyon molekülü -1 (ICAM-1) ve integrinlerdir. Ayrıca ortama salınan interlökin 1 ve tümör nekroz faktör - a (TNF- a) gibi proinflamatuvar sitokinler, nötrofillerin beyne göçünü artırarak, kan beyin bariyerinin hasarında artışa sebep olurlar(30).

Kan akımındaki azalmanın, dolayısıyla iskeminin en belirgin olduğu bölge ‘çekirdek’ olarak adlandırılır. Burada kan akımı, bazal değerinin yaklaşık %16’sının altına düşmüştür(29). Çekirdek bölgesinin çevresinde ise kan akımı azalmasının daha az düzeyde olduğu ‘iskemik penumbra’ bölgesi mevcuttur. İskemik penumbra bölgesindeki hücreler, kollateral dolaşımdan sağlanan düşük düzeydeki perfüzyon sayesinde bazal ATP seviyelerini ve oksijen metabolizmalarını idame ettirebilmekte, hücre bütünlüklerini koruyabilmektedirler. Yine de elektriksel aktivitenin ve protein sentezinin baskılanması nedeni ile belirgin fonksiyonel bozukluk vardır. İskemik penumbra bölgesi enfarkta ilerleme riski yüksek, ancak rekanalizasyon/reperfüzyon ile potansiyel olarak geri döndürülebilir bir dokudur. İskemik penumbra varlığında rekanalizasyon tedavileri büyük önem taşımaktadır(31).

2.1.3. İnme Sınıflaması

İnme; iskemi ve kanama kökenli olmak üzere iki başlıkta incelenir. Tüm inmelerin yaklaşık %80’i iskemiye, 20’si kanamaya bağlıdır(19).

2.1.3.1. Klinik Sınıflama

Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) çalışmasında önerilen Bamford Klinik Klasifikasyonu’na göre inmeli olgular; total anterior dolaşım infarktı (TACI), parsiyel anterior dolaşım infarktı (PACI), posteriyor dolaşım infarktı (POCI), laküner infarkt (LACI) olmak üzere 4 ana grupta toplanmıştır(32);

Bamford Klinik Klasifikasyonu:

LACI: Pür motor inme, pür duysal inme, ataksik hemiparezi, dizartri - beceriksiz el sendromu, sensorimotor inme bu grupta yer alır.

TACI: Yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu (disfazi, diskalküli, vizyospasyal bozukluk), homonim hemianopsi ve motor / duysal defisit bulgularının bir arada olmasıdır.

PACI: Üç TACI komponentinden ikisi veya tek başına yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu veya sınırlı kontralateral motor/duysal defisitinin varlığını içerir.

POCI: Wallenberg sendromu, serebellar infarkt, sınırlı beyin sapı tutulumu, geniş beyin sapı tutulumu, baziller tepe sendromları, iyi tanımlanamayan posteriorsirkülasyon sendromları bu grup içinde değerlendirilir.

2.1.3.2. Etyolojik Sınıflama

İskemik inme için birçok sınıflandırma önerilmiş olsa da, uzun yıllardan bu yana en sık kullanılan yöntem; 1993 yılında TOAST “Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment” çalışmasında kullanılan etyolojik sınıflamadır. Etyolojik sınıflama, tedavi ve profilaksinin belirlenmesinde önemlidir. Adams ve arkadaşları, iskemik inmeli olguları, klinik bulguları, görüntüleme özellikleri, ekokardiyografi (EKO), Doppler ultrason, anjiyografi ve diğer laboratuvar verilerini göz önüne alarak sınıflandırmışlardır. Bu sınıflandırmaya göre iskemik inme 5 gruba ayrılır(33).

TOAST Sınıflaması;

- a) Büyük damar ateroskleroza (emboli/tromboz)
- b) Kardiyoembolizm
- c) Küçük damar oklüzyonu (lakün)
- d) Diğer bilinen nedenlere bağlı iskemik inme
- e) Nedeni belirlenemeyen iskemik inme

a) Büyük Damar Ateroskleroza

Hastanın kliniğinden sorumlu iskemi bölgesini sulayan intrakraniyel ve ekstrakraniyel damarlarda ateroskleroza bağlı %50’den fazla stenoz varlığında veya stenoz derecesinden bağımsız olarak plakta ülserasyon ya da plak üzerinde trombüs varlığında, etyolojide ön planda büyük arter ateroskleroza düşünülmelidir. İskemik inmeli hastaların %15-40’ ını oluşturur. Erken rekürrens riski en yüksek olan inme tipidir. Patofizyolojiden aterom plağından kaynaklanan emboliler, daha seyrek olarak stenozun yaratmış olduğu hemodinamik yetmezlik sorumlu olabilir. Aynı arter sulama sahasından daha önce geçirilmiş inme veya geçici iskemik atak öyküsü,

görüntülemelerde sınır bölgelerde infarkt saptanması ve aynı arter sulama alanında farklı dönemlere ait infarkt bulguları (akut, subakut, kronik) olması, inme etyolojisinde aterosklerotik bir süreci düşündürmelidir(34).

b) Kardiyo-Aortik Embolizm

Tüm iskemik inmelerin %20-35'inden sorumlu olup, EKO ve uzun dönem ritm monitorizasyonun daha sık kullanılması ile kardiyoembolik nedenler daha sık saptanmaya başlamıştır. Beyinde farklı arter sulama alanlarında çok sayıda infarkt varlığı veya eş zamanlı sistemik embolizm varlığı kardiyo-aortik bir kaynağı mutlaka düşündürmelidir. Bu grup, yüksek riskli kardiyak emboli kaynakları ve orta riskli kardiyak emboli kaynakları şeklinde ikiye ayrılır. Yüksek riskli kardiyoembolik nedenler geniş enfarktlara neden olmaktadır ve bu sebeple inme nedenleri arasında en olumsuz prognoza sahip olanlardır. Düşük riskli nedenler, diğer ana inme nedenlerinden biri mevcut olmadığı takdirde etyolojiden sorumlu tutulmalıdırlar(34).

c) Küçük Damar Hastalığı (Laküner Enfarkt)

Lipohiyalinozis, mikroaterom plakları veya embolik nedenlere bağlı olarak özellikle bazal ganglia, beyin sapı ve internal kapsülün beslenmesinden sorumlu penetran arterlerde tıkanıklık olması sonucu gelişir. Diyabetes mellitus (DM) veya hipertansiyon öyküsü olması tanıyı destekler. Olguların bilgisayarlı tomografi (BT) / manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları normal sınırlarda veya saptanan lezyonlar 2 cm'den küçük olmalıdır. Klinik olarak saf motor, saf sensoryal, sensorimotor inme ve ataksik hemiparezi gibi tablolarla başvururlar(34). Lakünler tek veya çoklu, semptomatik veya asemptomatik olabilirler. Tanımlanan en az 20 tip laküner sendrom vardır(35).

d) Diğer nedenler

Özellikle aterosklerotik ve kardiyak risk faktörü olmayan genç bireylerdeki inmelerden sorumludurlar(34).

2.1.3.3. İskemik İnmeye Neden Olan Diğer Nedenler

Antifosfolipid antikor sendromu, Arteriyel diseksiyon, CADASIL

Damar duvarı hastalıkları (dolikoektazi, anevrizma...)

Dissemine intravasküler koagülasyon

Fabry hastalığı

Fibromuskuler displazi

Heparin ile ilişkili trombositopeni

Hiperviskozite sendromları

Hipoperfüzyon sendromları

İlaç kullanımı ilişkili inmeler

İyatrojenik nedenler

Menenjit, damar duvarı enfeksiyonları

Migren ilişkili inme

Mitokondrial hastalıklar

Moyamoya hastalığı

Orak hücreli anemi

Primer ya da sekonder santral sinir sistemi vaskülitleri, Sinüs ven trombozu, Sneddon sendromu,

Trombotik trombositopenik purpura / hemolitik üremik sendrom, Tromboz ve hemostaz ile ilgili bozukluklar Vazokonstriksiyon / vazospazm, diğer nedenler

2.1.3.4. Nedeni Belirlenemeyen Nedenler:

Bu grupta ayrıntılı tetkiklere rağmen etyolojisi bulunamayan serebral infarktlarla, yeterli tetkik edilemeyen vakalar yer alır. Ayrıca, yapılan tetkiklerde birden fazla etyolojik neden bulunan vakalar da bu grupta değerlendirilir(36).

2.1.4. İskemik İnmede Risk Faktörleri

Akut iskemik inmede, son yıllarda ilerlemekte olan tedavi uygulamalarına rağmen en etkin yaklaşım birincil korunmadır. İnmeye yol açan risk faktörlerinin belirlenmesinde başlıca veriler, çok merkezli, çok sayıda birey ile yapılmış, randomize epidemiyolojik çalışmalara dayanmaktadır. Tedavi edildikleri takdirde inme insidansının azalacağı belirlenen risk faktörleri ‘kesinleşmiş risk faktörleri’ başlığı altında incelenirken, diğer risk faktörleri ile etkileşimleri nedeni ile daha az nedensellik gösteren risk faktörleri ise ‘kesinleşmemiş risk faktörleri’ olarak ele alınır(37). Diğer bir ayrım ise, risk faktörünün değiştirilip değiştirilememesine dayandırılmıştır(4).

İnme Risk Faktörlerinin Sınıflandırması:(38)(37)

1. Değiştirilemeyen risk faktörleri

- a) Yaş
- b) Cins
- c) Irk
- d) Aile öyküsü/Genetik
- e) Ailede inme yada gecici iskemik atak öyküsü

2. Değiştirilebilen risk faktörleri

a) Kesinleşmiş faktörler

- 1. Hipertansiyon
- 2. Sigara

3. Diabetes Mellitus (DM), hiperinsülinemi ve glukoz intoleransı
4. Kardiyovasküler hastalıklar (Koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı)
5. Asemptomatik karotis stenozu
6. Atrial fibrilasyon
7. Orak hücreli anemi
8. Dislipidemi
9. Obezite
10. Diyet ve beslenme alışkanlıkları
11. Fiziksel inaktivite
12. Postmenapozal hormon tedavisi

b) **Kesinleşmemiş faktörler**

1. Metabolik sendrom
2. Alkol kullanımı
3. Hiperhomosisteinemi
4. İlaç kullanımı ve bağımlılığı
5. Hiperkoagülabilité (ACA, LA, FVL, protrombin mut, Prot C, Prot S, Antitrombin III eks.)
6. Oral kontraseptif kullanımı
7. İnflamasyon(hs-CRP, CD 40 ligand, IL-18)
8. Enfeksiyon (C.pnömonia, H.Pylori, CMV, Peridontal hastalıklar)
9. Migren
10. Yüksek Lp(a), yüksek Lp-(PLA2)
11. Uykuda solunum bozuklukları

2.1.5. Akut İskemik İnme Tedavisi

1. Rekanalizasyon
2. Erken sekonder profilaksi
3. Nöroproteksiyon
4. Komplikasyonlara yönelik tedaviler

2.1.5.1. Rekanalizasyon

Rekanalizasyon tedavisi intravenöz trombolitik ajanlar, intra-arteriyel trombolitik ajanlar veya intra-arteriyel mekanik tromboliz yöntemleri ile tıkalı damarın açılmasına yönelik tedavileri kapsar.

2.1.5.2. İntra-Venöz (İV) Tromboliz:

Trombolitik ajanın direkt hedefe (tıkalı arter bölgesine) ve trombüsün içine verilebilmesini mümkün kılar. “Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT)” çalışmasında, anjiyografi ile OSA’da tıkanıklık gösterilmiş olan hastalarda intra-arteriyel olarak mikrokaterlerden verilen pro-ürokinazın %66 oranında rekanalizasyon sağladığı ve 90 günlük iyi prognoz oranında plaseboya göre anlamlı derecede artış sağladığı gösterilmiştir(39). İV ve intra-arteriyel tedavinin kombine uygulandığı Emergency Management of Stroke (EMS), the Interventional Management of Stroke (IMS) I ve II çalışmalarında kombine intra-venöz ve intra-arteriyel tedavinin güvenli ve etkili olabileceği gösterilmiştir(40). Bu tedavi için donanımlı merkezlere, ekiplere ihtiyaç vardır ve FDA tarafından henüz onaylanmamıştır. Bu tedavinin olumlu tarafı, inme sonrası 3saatiçinde gelen hastalar için bir fırsat olmasıdır(41).

2.1.5.3. İntra-Arteriyel Mekanik Tromboliz:

Özellikle distal karotis T oklüzyonu, proksimal OSA oklüzyonu gibi pıhtı yükünün fazla olduğu vakalarda intra-venöz trombolitik tedavi ile rekanalizasyon

oranı düşüktür. Özellikle İV tedaviye dirençli ve farmakolojik tromboliz için kontrendike vakalarda mekanik trombektomi stratejileri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden ilki; pıhtının, mikrokater, balon anjiyoplasti, lazer ve ya ultrasonografi dalgaları ile damar içinde fragmente edilmesi olan tromboreksis, ikincisi; tıkaçıcı trombüsün cihazlar yardımı ile dışarı alınmasını hedefleyen endovasküler trombektomidir(42). Son olarak, geri çekilebilen stent sistemlerinin kullanıldığı mekanik yaklaşımlarda %90'a yakın rekanalizasyon oranı elde edilmiştir (40). Şu an için randomize kontrollü çalışmalar ile değerlendirilmedikleri için, seçilmiş vakalarda kurtarma tedavisi olarak kullanılmaları gerekmektedir(42).

2.1.5.4. Erken Sekonder Profilaksi

Amaç; emboli tekrarını engellemek, stabil olmayan intra-arteryel tromboza bağlı inmelerde pıhtı ilerlemesini sınırlandırmak ve kısmi tıkanıklıklarda lümen açıklığını devam ettirmektir. İV rt-PA sonrası ilk 24 saat kullanılmaları kontrendikedir(42).

2.1.5.5. Antikoagulan Tedavi:

Kardiyoembolizme sekonder inme geliştiği düşünülen ve kanıtlanan hastalarda antikoagulan tedavi başlanmalıdır(41). AF hastalarında warfarinin inmeyi önlemede plaseboya ve aspirine kıyasla gösterilmiş belirgin üstünlüğü olmasına rağmen, koagülasyon yolundaki farklı faktörlere etki eden yeni oral antikoagülanlar (dabigatran, apixaban ve rivaroxaban gibi) ile yapılan çalışmalarda bu ilaçların warfarine kıyasla benzer oranda etkili ve güvenli oldukları gösterilmiştir(43).

2.1.5.6. Antiagregan Tedavi:

Büyük veya küçük arterlerin aterosklerozuna bağlı inme geçiren hastalarda profilaksi için antiagreganlar kullanılmalıdır. Türkiye'de en sık kullanılan antiagregan ilaçlar aspirin ve klopidoğredir(41). The International Stroke Trial (IST) ve Chinese Acute Stroke Trial (CAST) çalışmalarının birleşik analizlerine göre, akut iskemik inmeli hastalarda, ilk 48 saat içerisinde 160-325 mg aspirin başlanması ile

inme mortalite ve morbiditesinde hafif ama anlamlı bir azalma meydana gelmektedir(42).

2.1.5.7. Nöroproteksiyon

Amaç, iskemik hasardan etkilenmiş ancak henüz ölmemiş dokuların rekanalizasyon/reperfüzyon elde edilinceye kadar sağ kalımlarının sağlanmasıdır(42). Nöroprotektif ajanların etki mekanizmaları, eksitatör aminoasitlerin postsinaptik reseptörlerinin blokajı, glutamat salınımının inhibisyonu, kalsiyum ve serbest radikallerin etkilerinin azaltılması ve NO oluşumunun inhibisyonudur(44). Henüz yararlılığı kanıtlanmış bir ajan mevcut değildir. Ancak akut dönemde kan basıncı, vücut sıcaklığı, oksijenizasyon ve glisemi kontrolü doğrudan nöroproteksiyon ile ilgilidir ve akut iskemik inme hastalarında çok dikkatli düzenlenmelidir(42).

2.1.5.8. Komplikasyonlara Yönelik Tedaviler

İnmenin ciddiyeti ile orantılı olarak inme sonrası bazı komplikasyonlar gelişebilir. Bu komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi inme prognozunda önemlidir(45).

2.1.6. Hemorajik inme

İntraserebral kanama (İSK) ilk inmelerin %10 - 15'ini oluşturmaktadır(46) ve yıllık insidansı beyazlar, siyahlar ve Asya kökenliler arasında farklılık göstererek 100.000'de sırası ile 26.6, 48.9 ve 43-47 arasında bildirilmektedir(47). Toplum temelli çalışmalarda İSK erkekler ve yaşlılarda daha sık olarak bildirilmekte ancak cinsiyetler arası farkın 65 yaş üzerinde kaybolduğu gözlenmektedir. Ayrıca yaşlılarda görülen İSK lokalizasyonu gençlerden farklı olarak daha subkortikal (lobar kanama) yerleşimli olma eğilimindedir(48).

İntraserebral kanamalar lokalizasyonlarına göre subkortikal veya derin ile kortikal veya lobar olmak üzere iki ana grupta incelenir. Farklı çalışmalarda oranlar

değişebilmekle beraber derin yapılarda en sık kanama görülen lokalizasyonlar arasında bazal ganglion (%49), beyin sapı (%6) ve serebellum (%10) yer alırken lobar kanama oranı %35 dolayında bildirilmektedir(47). Ancak bu genel sayıların yanı sıra yaş gruplarına göre kanama lokalizasyonlarında farklar olduğu bilinmektedir. Lobar kanama oranları 75 yaş üstünde kadın ve erkekte eşit olarak artarken 40 yaş altında daha çok hipertansif derin kanamalar görülmektedir(48, 49).

2.1.6.1. Genel Klinik Özellikler, Bulgu ve Belirtiler:

Baş ağrısı, bulantı kusma, bilinç etkilenimi ve fokal nörolojik bulgular başlıca bulgulardır. Geliş kan basıncı (KB), İSK olgularının %90'ında oldukça yüksektir. Supratentorial kanamalarda daha çok karşı taraf motor ve duyu kayıpları, yüksek kortikal fonksiyon kaybı, zorunlu bakış ve görme alanı kayıpları görülürken infratentorial kanamalarda beyin sapı fonksiyon kaybı, kranial sinir parezileri ile serebellar bulgular ön planda ortaya çıkar. Tüm hastalarda bulantı ve kusma iskemik inmeye oranla daha sık olarak görülür ve kanama ventriküle açılmış ise klinik tabloya hidrosefali ve artmış kafa içi basınç bulguları da eklenebilir. İSK olgularında, iskemik inmeden farklı olarak daha sık oranda (% 10-19) akut evrede nöbet görülür. Bunlar genelde kısa sürelidir ve bilinç etkilenimi ile birlikte meydana gelir(50, 51). Nöbet sıklıkla inme skalasında nörolojik kötüleşme, beyin ödemi ve orta hat şifti ile ilişkili olarak görülmekte(52) ve kanama volümünün 24 saat içinde %30'dan fazla artması açısından güçlü bir belirteç olduğu öne sürülmektedir(53).

İSK hastalarında klinik kötüleşme ile sonlanan kanama volüm artışı ilk 6 saatte başvuran ve BT çekilen hastaların yaklaşık üçte birinde görülür. Bir diğer üçte bir hastada klinik farklılık olmadan volüm artışı görülür, ancak unutulmamalıdır ki bu grup hastada da uzun dönem prognoz olumsuz etkilenmektedir. Volüm artışının altında yatan mekanizmayı Fisher "çığ (avalanche) teorisi" ile açıklamıştır(54). Bu teoriye göre perforan arterlerin biri ruptüre olursa oluşan basınç vektörü ve traksiyon hasarı nedeni ile diğerleri de hızla ruptüre olmaktadır. Klinikte bufenomeni kolaylaştıran unsurlar arasında hemostaz bozuklukları ve hiperglisemi veya hipertansiyon gibi sistemik faktörler sayılmaktadır.

Genel İSK sonlanımı değerlendirildiğinde, 30 günlük ölüm oranı %35 ile 52 arasında değişmekte ki bunların yarısı ilk iki günde meydana gelmektedir. Uzun

dönem ise onuncu yılda ancak hastaların %24 ila 31 'inin hayatta olduğu görülmektedir(55).

2.1.6.2. Etiyoloji ve Patofizyoloji:

Etiyolojik faktörler kanama lokalizasyonuna göre çok çeşitli olmakla beraber, hem derin hem de lobar kanama olgularında hipertansiyon (HT) sık görülmektedir (sırasıyla %78 ve %73)(56). Hemorajik inmede düşük kolesterol düzeylerinin bir risk faktörü olabileceği tartışması sürmektedir. İki uzun vadeli (ortalama 13.5 yıl) kardiyovasküler takip çalışması İSK riski açısından birlikte değerlendirildiğinde siyah ırk, yaş ve HT'nin yanı sıra düşük LDL ve trigliserit düzeyleri, kanama riski açısından anlamlı bulunmuştur. Ancak bu çalışmalarda sayısal değerlerden çok grubun LDL ve trigliserit düzeyleri çeyrek dilimlerde değerlendirilmiş ve alt çeyrekte üstlere oranla daha fazla kişide İSK görülmüştür(57). Buna karşılık SPARCL çalışmasında giriş LDL düzeyinden bağımsız olarak, çalışmaya alınırken İSK tanısı olan hastalarda, statin tedavisinin kanama riskini artırdığı bildirilmiştir(57). Halen var olan bilgilerin çelişkili olması ve statinlerin iskemik inme ve koroner arter hastalığı korunmasındaki tartışmasız yararları göz önüne alındığında söz konusu tedavi yaklaşımlarının değiştirilmesi önerilmemektedir(58).

2.1.7. Ateroskleroz

Ateroskleroz, uzun yıllar süresince risk faktörlerinin etkisi ile yapım ve yıkım döngüsü sonucunda intimal tabakada patolojik ve media, adventisya katmanında reaktif değişikliklerin oluşmasıyla gelişen bir hastalıktır. Aterosklerotik lezyonun bulunduğu yere göre klinik sonuçlar değişkenlik gösterir. Koroner arterin aterosklerozu MI ve anjina pectorise yol açarken, merkezi sinir sistemini besleyen arterlerin aterosklerozunda felç ya da geçici iskemik atak görülebilir. Aterosklerotik lezyonlar sıklıkla kan akımının bozulduğu yer olan arterlerin ayrım noktalarında oluşur(59).

Ateroskleroz vücuttaki bütün damarları tutabilir. Abdominal aorta arteri, koroner arterler, femoral arterler, popliteal arterler, karotis arterler, vertebrobasiller

arterler aterosklerozdan en sık etkilenen damarlardır. Ateroskleroz en az sıklıkla internal meme ve radial arterleri tutar.

Aterosklerozun gelişimi ve klinik bulgu vermesi damar tutulum şekline ve damarın yapısına bağlıdır. Küçük çaplı damar tutulumu ve yüksek riskli aterosklerotik lezyonlar daha çabuk klinik bulgulara neden olmaktadır.

Ateroskleroz gelişiminde birçok faktörün rol aldığı görülmektedir. Sigara kullanımı, hiperlipidemi (HL), HT, DM gibi nedenler, damarın en iç kısmı olan ve kandaki maddelerin damar duvarına geçişini engelleyen endotelde fonksiyon bozukluğuna neden olur. Endotel fonksiyon bozukluğu ateroskleroz gelişiminin ilk basamağını oluşturur. Endotel fonksiyonunun bozulması sonucu, endotelden trombomodülin salınımı azalırken ve plazminojen inhibitör aktivatörü yapımı artar ve sonuç olarak pıhtılaşmaya eğilim artar, endotelin enflamatuvar hücrelere ve trombositlere karşı geçirgenliğinde artış olur. Geçirgenlik artışıyla endotelden geçen LDL intima altında birikmeye başlar. Biriken LDL molekülleri modifiye (okside) olarak inflamatuvar reaksiyonu başlatır. Dolaşımdan intima altına geçen monositler de makrofaj haline dönüşür ve okside hale gelen LDL'yi fagosite ederek köpük hücrelerini oluşturur. Bu köpük hücrelerinin sayısının artması ve birikmesi sonucunda damar duvarına doğru çıkıntı yaparak yağlı çizgilenmelere neden olurlar. Aterosklerozun belirlenebilen en erken lezyonu lipit yüklü köpük hücrelerinin oluşturduğu yağlı çizgilenmedir. Bu daha sonra, bağ dokusuyla çevrilmiş intimal düz kas hücreleri ile intrasellüler ve ekstrasellüler lipitten oluşan fibröz plağa dönüşür.

Ateroskleroz plağının içerisinde hücre dışı matriksini oluşturan bağ dokusu (kollajen, proteoglikan, fibronektin), yağlar (kolesterol kristalleri ve esterleri ile fosfolipidler), enflamasyon hücreleri (makrofaj, Tlenfositler), düz kas hücreleri, trombüs ve kalsiyum bulunur.

Ateroskleroz komplike olduğunda, obstrüksiyon, trombüs, anevrizma ve rüptüre yol açar, emboliye neden olabilir. Erken ateromatöz lezyonlar, damar yatağında kan akımındaki hızlanmaların, yavaşlamaların, kanın damar duvarına çarpma hızındaki değişikliklerin, özellikle karotis bulbusunda arterin posterior ve dış duvarı boyunca lokalize olmaktadır(60).

Aterosklerotik lezyonların klinik olaylara yol açma potansiyeli plak içeriğine bağlıdır. Eğer plağın inflamatuvar komponenti, lipidden fazla ve düz kas çatısı ince ise, rüptüre olmaya ve klinik olaylara yol açmaya eğilimi fazla demektir. Yoğun olarak risk faktörlerine sahip kişilerde genelde plak içeriği bu tehlikeli özellikleri taşır. Risk faktör modifikasyonu ile plağı bir miktar stabilize etmenin, yani lipid içeriğini azaltarak inflamatuvar özelliği de azaltmanın olası olduğu gösterilmiştir(61).

İntrakraniyal arterlerde ateroskleroz genellikle internal karotis arterin (İKA) terminal kısmını, baziller arteri ve daha az miktarda da orta serebral arteri, anterior serebral arteri, perikallosal arterleri ve posterior serebral arterleri etkiler(62).

Karotis sisteminde aterosklerotik plaklar sıklıkla aort kavsinden çıkış bölümünde karotis kommunis başlangıcında, İKA'nın çıkış bölümünde ve intrakraniyal olarak İKA'nın sifon bölgesinde yerleşir. Karotis ateromatöz plaklarının çoğu düzgün yüzeyli, stenoz yapmayan, iyi forme fibröz bir kılıfı olan, asemptomatik plaklardır. Plaklar belirgin stenoza (>%70 daralma) sebep olduklarında emboli kaynağı oluşturarak veya lümenin trombotik oklüzyonu ile semptomatik olurlar. Komplike veya semptomatik plaklar fibröz plaklarla aynı lokalizasyonda oluşur. Bu plaklar fibröz plaklardan daha kompleks olup, intimal hücresel proliferasyonu, lipid depolanması, kalsifikasyon, hemoraji, ülserasyon ve tromboz oluştururlar. Semptomatik karotis plaklarının önde gelen özellikleri olan ülserasyon ve plak içi hemorajinin iskemik semptomların gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülmektedir(62). Fibröz kapağın rüptürü, İKA'nın trombotik oklüzyonuna sebep olan faktörlerden biri olabilir(63).

Belirgin stenoza ikincil olarak oluşan hemodinamik değişimler aterom plağını örten fibröz kapağın ülserasyonuna ve parçalanmasına neden olabilir. Çünkü lümen daraldıkça makaslama gerilimi ve kan akımı hızı artmaktadır. Yüksek düzeylerde çapraz akım gerilimi, hem endotel hücre sırasının erozyonunu artırır, hem de normalde fibröz kapak ile örtülü olan döküntüyü dolaşıma serbest bırakır ve bu yapılar, serebral dolaşıma girip distal arterleri tıkmak yoluyla geçici iskemik atak ve serebral infarkta sebep olabilir(62). Karotis tıkanmalarında düşük perfüzyona bağlı, özellikle distal alanda kıyı bölge infarktları gelişebilir.

Aterom plakları yağlı, fibröz ve kalsifik materyal içerebilir. Üzerinde pıhtı, ülserasyonlar ve plak içi hemorajiler bulunabilir(64). Yumuşak ve düzensiz yağlı plakların emboli riski yüksek, fibröz ve kalsifik lezyonların ise azdır. Arterin çapı %70 oranında azalınca, plak içi kanama şansının arttığı ileri sürülmüştür.(64)

2.2. Paraoksonaz /arilesteraz (PON1/ARE):

Paraoksonaz, hem arilesteraz (E.C.3.1.1.2) hem de paraoksonaz [arildialkil fosfataz; organofosfat hidrolaz; paraokson hidrolaz; (E.C.3.1.8.1)] aktivitesine sahip bir ester hidrolazdır(65).

2.2.1 Enzimin Keşfi

PON ilk kez toksikoloji alanında yapılan hayvan çalışmalarında, 1953'te Alridge(66) tarafından, toksik olan organofosfatları hidroliz eden bir esteraz olarak tesbit edilerek A-esteraz olarak isimlendirilmiştir(66, 67). Bu enzim, insan serumunda ilk kez 1961'de saptanmıştır. Aynı enzim 1973'te insan serumunda genetik olarak tespit edilmiştir. Koyun ve sığır üzerinde 1985'te yapılan çalışmalarla lipoprotein yapısında arilesteraz aktivitesine rastlanmış olup enzimin HDL'nin apoA-1 fraksiyonuyla sıkı ilişkili olabileceği belirtilmiştir(67, 68). Bir insektisit olan parathionun metaboliti olan "paraokson"u hidroliz etme özelliği, ilk olarak karakterize edildiğinden, bu enzime 1985'te "paraoksonaz" ismi verilmiştir(67). Paraoksone ilave olarak, PON1'in çok sayıda insektisiti hidrolize ettiği ve keza çeşitli sinir gazlarını detoksifiye ettiği gösterilmiştir. PON1'in HDL üzerinde Apo AI'e bağımlı olarak aktivite gösterdiğini ve 1991 yılında LDL üzerindeki lipoperoksit birikimini azalttığını bulmuşlardır(69).Daha sonraları PON1'in HDL ile ilişkili olduğu ve LDLoksidasyonunu geciktirdiği tesbit edilmiştir. 1993-1994'de, İmmünoaffinite kromatografisiyle, PON1'in HDL'nin apoA-1 ve klusterin (apo J) komponentleriyle ilişkili olduğu saptanmıştır(67).

Paraoksonaz (PON1, arildialkilfosfataz) ve arilesteraz (ARE) her ne kadar iki ayrı enzim olarak algılansa da, yapılan çalışmalar sonucu insan serumunda tek gen ürünü enzimin hem ARE hem de PON1 aktivitesine sahip olduğu tespit edilmiştir (68). PON1 ve ARE aynı gen tarafından kodlanan ve aktif merkezleri benzer olan

esteraz grubundaki enzimlerdir. PON1'in polimorfik değişim gösterdiği bilinmesine karşın ARE enzimi genetik polimorfik bir değişim göstermemektedir. Yine iki enzimin doğal substratları farklı olmasına karşın PON1 enzimi ARE'nin doğal substratı olan fenil asetatı hidroliz edebilme yeteneğine sahiptir. Ayrıca PON1 ve ARE'nin iyi bilinen ortak özellikleri organofosfatları, aril ve ve alkil halojenürleri hidroliz etme yeteneğidir. PON1 enzimi antioksidan işlevde de bulunmaktadır. ARE ise, PON1'deki değişmelerden etkilenmeyen asıl proteinin göstergesi olarak kabul edilmektedir(70).

2.2.2.PON1 Enzimi

PON gen ailesi, PON1, PON2 ve PON3 olarak ifade edilen üç üyeden oluşmaktadır. İnsanda 7. kromozomun uzun kolunda birbirine komşu q21.3-22.1 bölgesinde lokalizedir. PON geni, farelerde 6. Kromozom üzerinde bulunmaktadır(71, 72). İnsanlarda bu üç PON geni, nükleotid düzeyinde yaklaşık % 70, amino asit düzeyinde ise yaklaşık % 65 benzerlik göstermektedir. PON1 de 106. kodon da lizin bulunurken, PON2 ve PON3'de lizin bulunmamaktadır. Bu nedenle, PON2 ve PON3'ün paraoksonu hidrolize edemedikleri ileri sürülmüştür. Aynı şekilde, insan serum arilesteraz (ARE) enzimi (EC.3.1.8.1) 'de aromatik esteraz olarak ifade edilmektedir. PON1 ve ARE enzimleri iki ayrı enzimmiş gibi ifade edilse de, aslında bunlar aynı enzim proteininin substrat duyarlılığındaki farklılıklarından kaynaklanmaktadır. Bir başka ifade ile aynı gen ürünü olan enzim, hem paraoksonaz hem de arilesteraz aktivitesine sahiptir. Yani, substrat olarak paraokson kullanıldığında, paraoksonaz aktivitesi; fenilasetat substrat olarak kullanıldığında ise arilesteraz aktivitesi ölçülmektedir(65, 73).

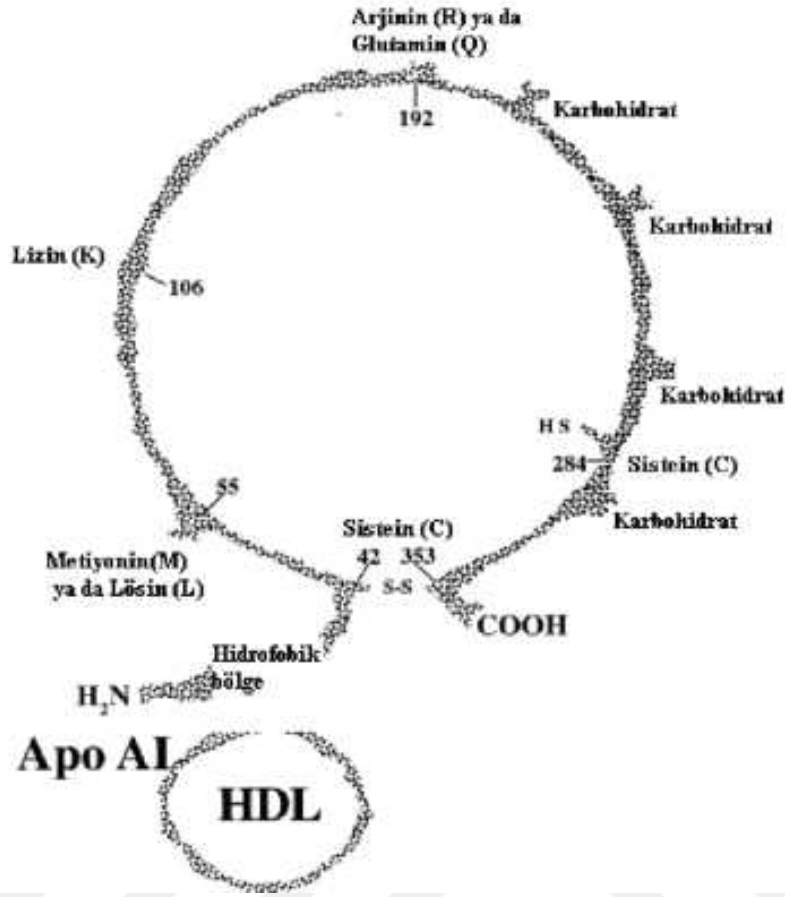
2.2.3.PON Genleri ve Proteinleri:

İnsanlarda ve farelerde aynı kromozom üzerinde, birbirine komşu üç ayrı PON geni (PON1, PON2, PON3) bulunmaktadır. Farelerde altıncı kromozom üzerinde yerleşen PON geninin, insanlarda yedinci kromozomun uzun kolunda, q21.3 bölgesinde yerleştikleri bildirilmektedir. Üç PON proteininin aminoasit

dizileri arasında yaklaşık % 53 oranında homoloji bulunmaktadır ve dokulardaki ekspresyonları ve dağılımları birbirinden farklılık gösterir(74). PON2 ve PON3'ün 105. pozisyonda lizin rezidüsü bulunmadığından paraoksonu hidroliz etmedikleri öne sürülmüştür(75). PON1'e ait mRNA'nın karaciğer yanı sıra böbrek, kalp, beyin, ince bağırsak ve akciğer dokularında da bulunduğu gösterilmiş ve PON1'in, bu dokuların hepsinde endotelial tabakada lokalize olduğu, immünohistokimyasal yöntemlerle tayin edilmiştir. Hemen hemen tüm dokularda görülen ve PON1 mRNA'ya göre, dokular arasında daha geniş bir dağılım gösteren PON2 geninin protein ürünleri henüz bilinmemektedir(65).

2.2.4.PON1'in Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

PON1, 43-45 kDa molekül ağırlıklı olup 354 amino asitten oluşur. Ağırlıkça %15.8'ini oluşturacak şekilde molekülün dört farklı kısmında karbonhidrat birimleri içeren bir glikoproteindir. PON1'in izoelektrik noktasının 5.1 olduğu bildirilmektedir. Enzim 42. 284. ve 353. konumlarında olmak üzere üç sistein kalıntısı bulundurur. 42. ve 353. sistein kalıntıları disülfür köprüsüyle birbirine bağlı olup proteinin halka yapıda olmasını sağlamaktadır (şekil 1). 284. sistein kalıntısının -SH grubu serbest haldedir(75, 76).



Şekil 1: PON1 Enziminin Kimyasal Yapısı(75)

PON'un LDL'yi oksidasyondan koruyucu etkisi için sistein 284'ün serbest SH grubunun gerekli olduğu tesbit edilmiştir. PON1 aktivitesi sülfhidril bileşikleriyle inhibe olur. Sisteinle bu inhibisyon tersine çevrilir. Bu yüzden önceleri sistein kalıntısının aktif bölgenin bir komponenti olabileceği düşünülmüştür. Ancak sonraları serbest sistein içeren Cys-284'ün paraoksonun hidrolizi için esas olmadığı gösterilmiştir. Bu yüzden -SH grubunun, aktif bölgenin bileşeni olmasa da, aktif bölgenin optimal uzaysal düzende olmasını sağlayacak üç boyutlu yapı için gerekli olduğu düşünülmektedir(77, 78).

PON1'in, paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri için kalsiyum gerektirmesi, Co^{+2} , Mn^{+2} , Mg^{+2} kullanan diğer esteraz tipi enzimlerden ayrılır(79, 80). Üç boyutlu yapıda P tabakaların merkezinde 7.4 Å aralıklı iki adet kalsiyum iyonu bulunmaktadır(81). Bunlardan bir tanesi yapısal kalsiyumdur. Bunun yapıdan uzaklaştırılması, geri dönüşümsüz denatürasyona neden olmaktadır. Diğeri ise katalitik etkinlikte görev alan kalsiyumdur. PON1'in organofosfat substratlarına

karşı hidrolitik aktivitesi, iki kalsiyuma da bağımlı iken, lipid peroksidlerin birikimini önlemede sadece yapısal kalsiyumun gerekli olduğu belirlenmiştir(81).

Ca^{+2} iyonları, katalitik mekanizmada iki görev üstlenir: 1) Reaksiyona direkt olarak katılır ve aktif bölgenin uygun konformasyonunu sürdürmesini sağlar. 2) Dietilfosfatın çıkmasını kolaylaştırır. Muhtemelen bu, paraoksonun P=O bağının polarize olmasıyla fosforun nükleofilik saldırıya yatkın hale gelmesi şeklinde olur. Kısaca ifade edilecek olursa kalsiyum hem aktivite hem de stabilite için gereklidir. Paraoksonaz ve arilesterazın kalsiyum gerekliliğinden dolayı enzim aktivitesi tayin edilirken EDTA'lı plazma kullanımı tercih edilmemektedir(82).

İnsanlarda PON1 mRNA ekspresyonu, karaciğerle sınırlıdır. PON3 mRNA'sı, primer olarak karaciğer ve böbrekte eksprese edilmektedir(83). İnsan PON2 enzimi; kalp, böbrek, karaciğer, akciğer, plasenta, ince barsak, dalak, mide ve testis gibi çeşitli dokularda sentezlenebilmektedir. Ayrıca, insan PON1 ve PON3'ün aksine; endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar gibi arter duvarı hücrelerinde PON2 ekspresyonu, tespit edilmiştir. Son yıllarda yapılmış bazı çalışmalarda PON2 ve PON3 gen ailesinin PON1'in homosistein thiolaktonaz aktivitesine katkıda bulunduğu ve PON2 ve PON3'ün koroner arter hastalığında en az PON1 kadar önemli olduğu bildirilmiştir(84).

Birçok bileşiği hidroliz etse de PON1'in doğal substratı hala belli değildir(85, 86). Ancak yapılan son çalışmalar, platelletaktive edici faktörün (PAF) doğal substrat olabileceğini belirtmektedir. Paraoksondan 750 kat daha fazla katalitik verimliliği olan bu fosfolipidin PON1 için iyi bir substrat olabileceği ifade edilmektedir(87).

PON1, hidrofobik N-terminal bölgesi aracılığıyla HDL lipidlerine kolayca bağlanabilmektedir. ApoA-1 ve apoJ'nin PON1'in HDL'ye bağlanmasında rol oynayabileceği ileri sürülmektedir(88).

PON1'in sekresyon sonrası, oksidatif hasara bağlı ateroskleroz gelişen damar bölgesine geçişi birkaç basamakta olmaktadır.

1) Karaciğerde sentez edilen PON1, N-terminali ile HDL fosfolipidlerine bağlanır. ApoA-I ve apoJ PON1'in HDL'ye bağlanmasını kolaylaştırır. HDL hepatositlerden uzaklaştırılması

2) PON1, intravasküler alana HDL ile beraber girişi

3) Plazmadaki PON1, HDL' nin apoA1 aracılığıyla kolesterol toplanması esnasında N terminali aracılığıyla endotel, interstisyum ve düz kas fosfolipidlerine diffüze olması

4) PON1, LDL birikim ve oksidan hasar bölgelerine ulaşması

PON1'in enzimatik aktivitesi bireysel farklılıklar göstermektedir. HDL-kolesterol konsantrasyonunun çok düşük olduğu durumlarda, serum PON1 düzeyi de düşük gözlenir(89). Serum PON1 aktivitesinin, MI, ailesel hiperkolesterolemi, balıkgözü hastalığı, Tangier hastalığı ve diabetes mellitus (DM) gibi ateroskleroz riskinin yüksek olduğu, lipid metabolizması ile ilgili hastalıklara yakalanan bireylerde düşük olduğu görülmüştür(90).

PON1, beslenme şekline etkilendir(91, 92). Proaterojenik diyetin PON1 aktivitesini azalttığı, antioksidan vitamin (vitamin E ve C) alımının ise PON1 aktivitesini artırarak LDL'yi oksidasyondan koruduğu gösterilmiştir. Ayrıca sigara içimi PON1 aktivitesini ve konsantrasyonunu azaltır.

Son yıllarda, sigara kullanımının enzimin serbest tiyol gruplarını modifiye ederek, PON1 aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir(93).

Yapılan çalışmalarda, PON1 enzim aktivitesinin yaş artışıyla azaldığı görülmüştür. PON1 aktivitesi, yeni doğanlarda ve prematüre bebeklerde yetişkin düzeyinin yarısı kadardır. Doğumdan yaklaşık bir yıl sonra yetişkin düzeyine ulaşır. yaşla birlikte azalır(94).

Akut faz reaksiyonu sırasında PON1 aktivitesinin önemli derecede azaldığı görülmüştür. Tavşan ve insanlarda yapılan çalışmalarda, akut faz reaksiyonunda HDL'nin yapısında amiloid A ve seruloplazmin'de artış olduğu tesbit edilmiştir. Ayrıca apoA-1, PON1, PAF-AH (Platelet Aktive Edici Faktör-Asetil Hidrolaz)'da belirgin azalmanın görülmesi HDL'nin antienflamatuvar bir molekülden proenflamatuvar bir moleküle dönüştüğünü gösterilmiştir(95).

Mackness ve ark. serum PON1 aktivitesi ve konsantrasyonunun myokard infarktüsü belirtilerinin başlamasından sonraki 2 saat içinde azaldığını, PON1 düzeyinin myokard infarktüsü sonrasındaki 42 gün boyunca (akut faz reaksiyonunun düzelmiş olmasına rağmen) değişmediğini göstermiştir. Ayrıca PON1 aktivitesindeki bu azalmanın akut olgunun öncesinde de mevcut olabileceğini bildirmişlerdir(96).

2.2.5.Paraoksonazın Sentez ve Sekresyonu:

İnsanlarda PON1'in sentez ve sekresyonunun karaciğerde olduğu düşünülmektedir. Enzim aktivitesi fetüs karaciğeri, dalağı ve erişkin karaciğerinde gösterilmiştir. Sıçanlarda ise özellikle karaciğer, akciğer, kalp, böbrek, ince bağırsak ve plazmada bulunmaktadır(97).

Serum PON1 aktivitesi, yeni doğanlarda ve prematüre bebeklerde yetişkin düzeyinin yaklaşık yarısı kadardır. Erişkin düzeyine doğumdan yaklaşık bir yıl sonra ulaşmakta ve hayat boyu değişmeden aynı düzeyde kalmaktadır(68). Erkek ve kadınlar arasında serum HDL konsantrasyonlarında bariz bir fark olmasına karşın insan serum PON1 aktivitesi yaş ve cinse bağlı değişkenlik göstermez(68, 98).

Serum düzeyleri zaman içinde stabil iken, enzimatik aktivite bireyler arasında 1040 kat değişkenlik göstermektedir(98, 99). Bu değişkenliğin bir nedeni PON geninin kodlama ve promotör bölgelerinde çok sayıda polimorfizm göstermesidir. Bir diğer faktör ise beslenme şeklidir. Proaterojenik diyetin PON1 aktivite ve derişiminde önemli bir azalmaya neden olduğu saptanmıştır(74). Sigara içiminin PON1 derişimi ve aktivitesini azalttığı ve bu etkinin geri dönüşümsüz olduğu saptanmıştır. Sigara kullanımının enzimin serbest tiyol gruplarını modifiye ederek, PON1 enzim aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir(100). Serum PON1 düzeyleri ayrıca akut faz reaktanları, gebelik, alkol, statin tedavisi ve Apo AI metabolizmasını etkileyen bozukluklardan etkilenir(101).

Karaciğerde sentezlenen PON1 enzimi dolaşımda HDL yapısında yer almaktadır. Sentezlendikten sonra PON1 insan hepatosit (Huh-7) hücrelerinin hücre membranının dış yüzeyinin içinde yer aldığı gösterilmiştir(101). Enzimin membrandan salınımı uygun alıcı yokluğunda gerçekleşemez. Yapılan çalışmalarda bu alıcının lipid kompleks olduğu gösterilmiştir. Alıcı lipid kompleksin yapısı değişken olabilir, fakat fosfolipidler en önemli komponentidir. Bu fosfolipid kompleksler PON1'in hücrelerden salınımını başlatır. HDL en optimal alıcı olarak görülmektedir. "Desorpsiyon" mekanizmasına göre PON1 hücrelerin eksternal membranına yerleşmekte olup, oradan da HDL'ye lipoproteinin hücre membranı ile geçici birleşmesi neticesinde transfer edilmektedir. HDL'nin membranla etkileşmesinin reseptör aracılı olduğu düşünülmektedir. Bu reseptörün çöpçü

reseptör B1 olabileceğine inanılmaktadır. Apo AI HDL'nin temel yapısal peptididir. PON1 ile Apo AI'in yakın bağlantısı, bu apolipoproteinin PON1 sekresyon sürecinde önemli olabileceğini düşündürmektedir(102).

2.2.6. Hidrolitik Aktivite; Organofosfatlara Karşı Koruma:

Paraoksonaz KC'de sentezlenen bir esteraz olup, paraokson gibi organofosfat bileşiklerinin, fosfonik, fosfinik asit esterlerinin ve aromatik karboksilik asit esterlerinin hidrolizinde rol oynar. Paration insektisidinin bir kataboliti olan paraokson hidrolizini gerçekleştiren bir enzim olarak bulunmuştur. Paraokson asetilkolinesteraz enzimini geri dönüşümsüz inhibe ettiğinden dolayı insanlar için toksiktir(103).

Serum paraoksonaz enziminin, diazokson, sarin, soman gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Son yıllarda PON1'in ayrıca laktonaz ve farmakolojik ajanları da hidroliz ettiği gösterilmiştir (75).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Olgu secimi:

Çalışmaya Kasım 2013 – Temmuz 2014 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji kliniğine, bilinç değişikliği ve kuvvet kaybı şikayeti ile başvuran, özgeçmişinde serebrovasküler hastalık öyküsü bulunmayan, 40 iskemik, 33 hemorajik inme (intraserebral hemoraji) tanısı alan hasta alındı. Kontrol grubu olarak anamnezinde SVH olmayan 22 gönüllü birey dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. 16 yaşından büyük hasta grubu
2. Geçirilmiş SVH öyküsü olmayan hasta grubu

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

1. Geçici iskemik atak kliniğiyle gelen hastalar
2. SVH'a neden olan hematolojik ya da koagülasyon bozukluğu olan hasta grubu (polistemia vera, orak hücreli anemi, faktör eksikliği, malignite, lösemi, protein S ve C eksikliği)
3. İskemik yada hemorajik inmeye neden olan, aterosklerotik olmayan vaskülopati öyküsü olan hasta grubu (arter disseksiyonu, poliarteritis nodosa, Wegener send, sistemik lupus eritematozus, scleroderma, sakküler anevrizma)
4. Kalp kapak hastalık öyküsü olan hasta grubu
5. Subaraknoid, subdural, epidural, travmatik intraserebral ve AVM'ye bağlı kanama olanlar
6. Böbrek ve karaciğer yetmezliği tanısı almış olan hastalar
7. MRG' de lezyon saptanmayan hastalar

Kontrol grubuna dahil edilme kriteri;

Daha önce bilinen SVH tanısı almamış gönüllüler

Yapılan İncelemeler

Çalışmaya alınan tüm hastaların ayrıntılı nörolojik ve sistemik muayeneleri yapıldı. Hasta ve kontrol grubunun tam kan ve rutin biyokimya tetkikleri çalışıldı. Hasta grubunda infarkt yerinin belirlenmesi, akut olaydan sonraki ilk 48 saat içinde çekilen BBT ve/veya MRG ile gerçekleştirilmiştir. Kranial MRG çekimleri Manyetik Rezonans Görüntüleme (3 tesla) ve (1.5 tesla) gücündeki Philips marka, BBT çekimleri Toshiba X Vision cihazı Bilgisayarlı Tomografi (16 Dedektör) ve Philips marka Multi Dedektör (64 Dedektör) Bilgisayarlı Tomografi ile yapılmıştır.

Hastalar inme tipine göre iskemik ve hemorajik olarak gruplara ayrıldı. İskemik inmesi olan hasta grubu inmenin lokalizasyonu ve klinik bulguları ön planda tutularak: 1-Total anterior sirkülasyon infarktları, 2-Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları, 3-Laküner infarktlar ve 4-Posterior sirkülasyon infarktları olarak gruplandırıldı(33).

Hastaların demografik özellikleri ve diğer aterosklerotik risk faktörleri (Diabetes Mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, atrial fibrilasyon, sigara, alkol gibi) kaydedildi. Kontrol grubundaki bireyler de benzer vasküler risk faktörlerine göre (Diabetes Mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, atrial fibrilasyon, sigara, alkol gibi) hasta grupları ile eşleştirildi.

Vasküler risk faktörleri aşağıdaki şekilde değerlendirilmiştir.

1. **Hipertansiyon:** Joint National Committee 7 (JNC 7) ölçütleri temel alınarak; beş dakikalık aralarla yapılan üç ölçümün ortalama değerleri 140/90 mmHg üzerinde saptanan ya da daha önce antihipertansif tedavi başlanmış hastalar HT olarak değerlendirildi(104).
2. **Diabetes Mellitus:** American Diabetes Association (ADA) tarafından önerilen tanı göstergeleri temel alınarak, iki ölçümde en az 8 saatlik açlık kan şekeri düzeyleri 125 mg/dl üzerinde olan ya da antidiyabetik tedavi başlanmış olan hastalar DM olarak değerlendirildi(105).
3. **Dislipidemi:** Tüm hastaların serum trigliserid (TG), LDL-K, HDL-K ve total kolesterol (TK) düzeyleri incelendi. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) kılavuzuna göre sabah en az 12 saatlik açlık sonrası ölçülen serum LDL düzeyi risk faktörü olmayan veya bir risk faktörü olan hastalar için 160 mg/dl ve üzeri, iki veya daha fazla risk faktörü olan hastalar için 130 mg/dl üzeri, koroner kalp hastalığı eşdeğeri risk faktörü olan hastalar için 100 mg/dl üzeri, TK düzeyi 200 mg/dl' nin üzerinde olan hastalar hiperkolesterolemi olarak değerlendirildi. Serum TG düzeyi 150 mg/dl' nin üzerinde olanlar hipertrigliseridemi olarak değerlendirildi. HDL kolesterol düzeyi 40 mg/dl altında olan hastalar düşük HDL olarak değerlendirildi(106).
4. **Sigara kullanımı:** Önceki ve şu anki sigara kullanımı

5. **Alkol kullanımı:** Önceki ve şu anki alkol kullanımı

Antropometrik ölçümler

Çalışmaya kabul edilen hastaların arteriyel kan basıncı, vücut ağırlıkları ile boy ölçümleri yapıldı. Tüm hasta ve kontrol grubunun boy, kilo ve bel çevresi ölçüldü ve VKİ'leri belirlendi. Vücut ağırlıkları kilogram (kg) cinsinden kaydedildi. VKİ tespiti için kg cinsinden ağırlıkları, metre cinsinden boylarının karesine oranlandı (kg/m^2).

3.2. Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Hastalardan 6-8 ml. venöz kan düz biyokimya tüpüne alınıp, pıhtılaşması tamamlandıktan sonra 5000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum kısmı porsiyonlara ayrılıp eppendorf tüpleri içinde -70°C 'deki derin dondurucuya konularak çalışma zamanına kadar saklandı.

3.3. Biyokimyasal Analizler:

Paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesi spektrofotometrik yöntemle "Rel Assay Diagnostics" marka kit kullanarak Türkiye'nin ilk akredite labrotuvarında DÜBAP desteğiyle hizmet alımı şeklinde yapılmıştır. Etik onayı: 30.10.2013 tarih 411 sayı ile alınmıştır. DÜBAP Proje No: 14-TF-04 desteklenmiştir.

Tablo I: Paraoksonaz aktivitesinin manuel ölçümü.

Örnek volümü	50 µL
Reagent 1 volümü	500 µL (Reagent 1: Tampon ve aktivatör)
Reagent 2 volümü	25 µL (Reagent 2: Substrat ve koruyucu)
Dalga boyu	420 nm veya buna en yakın uygun dalga boyu
Okuma noktası	Kinetik (rate-up) ölçüm

TabloII : Arilesteraz aktivitesinin manuel ölçümü.

Örnek volümü	50 µL (saf su ile 20 kat seyreltilmiş)
Reagent 1 volümü	260 µL (Reagent 1: Tampon, stabilizatör ve koruyucu)
Reagent 2 volümü	10µL (Reagent 2: Substrat, stabilizatör ve koruyucu)
Reagent 3 volümü	80µL (Reagent 2: Substrat, stabilizatör ve koruyucu)
Dalga boyu	548 nm
Okuma noktası	Kinetik (rate-up) ölçüm

3.4. İstatistiksel Analizler:

Tüm istatistiksel hesaplamalar Windows SPSS 18.0 kullanılarak yapıldı. İstatistiksel değerlendirme yapılırken Ki-kare, Kruskal-Wallis testi, Mann Whitney U testi, Spearman korelasyon testi kullanıldı. Kantitatif değerler ortalama $\pm$ standart sapma (ort $\pm$ SS) olarak belirtildi. İstatistiksel olarak $p<0.05$ anlamlı olarak

değerlendirildi. Anlamlı değerler sayısal ifade, kalın karakterlerle verildi. Tablolarda anlamlı değer olduğu tablo hanesi rengi koyu olarak verildi.



5. BULGULAR

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji servisine başvuran yaşları 24 ile 104 arasında değişen 73 inme hastası dahil edildi. Bunlardan 40 olgu iskemik inme, 33 olgu ise hemorajik inme (intraserebral hemoraji) hastaları idi. Vasküler risk faktörlere göre eşleştirilen, SVH geçirmeyen 16-76 yaş arası 22 bireyden kontrol grubu oluşturuldu.

TabloIII: Hasta ve kontrol gruplarının fiziksel özelliklerinin karşılaştırılması

	İskemik inme grubu (n=40)	Hemorajik inme grubu (n=33)	Kontrol grubu (n=22)	p değeri
Yaş (ort ± SS) (min-med-maks)	69,20 ± 13,28 35-71-104	65,24 ± 14,86 24-64-93	45,27 ± 19,43 16-50-76	0.000
Cinsiyet Kadın Erkek	22 (%55,0) 18 (% 45,0)	12 (%36,4) 21 (%63,6)	8 (%36,4) 14 (%63,6)	0.196

(SS: standart sapma, yaş karşılaştırmasında Kruskal-Wallis varyans testi, cinsiyet karşılaştırmasında Ki-kare testine göre değerlendirilmiştir).

Tablo III'de görüldüğü gibi gruplar arasında yaşlar arasında istatistiksel olarak fark vardı. Cinsiyet açısından istatistiksel olarak herhangi bir fark yoktu.

TabloIV : İskemik inme grubunun sınıflandırmaya göre bulguları

	İskemik inme grubu (n = 40) n (%)	
İskemik klinik sınıflandırma		
Total anterior sirkülasyon infarktları	3	(%7,5)
Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları	14	(%35)
Laküner infarktlar	16	(%40)
Posterior sirkülasyon infarktları	7	(%17,5)
TOAST sınıflandırılması		
Büyük arter ateroskleroza	9	(%22,5)
Küçük damar hastalıkları	20	(%50,0)
Kardiyoembolik	11	(%27,5)

Tablo V: Grupların vasküler risk faktörlerine göre dağılımı

		Hemorajik inme grubu (n = 33)n (%)	İskemik inme grubu (n = 40)n (%)	Kontrol grubu (n = 22)n (%)	p değeri
HT	Yok	15 (%45,5)	11 (%27,5)	18 (% 81,8)	0.000 ^a
	Var	18 (%54,5)	29 (%72,5)	4 (%18,2)	
DM	Yok	28 (%84,8)	26 (%65,0)	21 (%95,5)	0.008 ^a
	var	5 (%15,2)	14 (%35,0)	1 (% 4,5)	
Sigara	yok	31 (%93,9)	37 (%92,5)	21 (%95,5)	0.671 ^a
	var	2 (%6,1)	3 (% 7,5)	1 (%4,5)	
Alkol	yok	33 (%100)	40 (%100)	21 (%95,5)	0.227 ^b
	var	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%4,5)	
AF	yok	29 (%87,9)	29 (%75,5)	22 (%100)	0.003 ^a
	var	4 (%12,1)	11 (%27,5)	0 (%0,0)	
Dislipidemi	yok	29 (%87,9)	26 (%65,0)	22 (%100)	0.000 ^a
	var	4 (%12,1)	14 (%35,0)	0 (%0,0)	

(a: İskemik inme grubu, hemorajik inme grubu ve kontrol grubu arasındaki fark, b: İskemik inme grubu ile hemorajik inme grubu arasındaki fark, Ki-kare veya Fisher ki-kare testine göre değerlendirilmiştir.)

Yukarıdaki Tablo V’te görüldüğü gibi vasküler risk faktörlerine göre analiz sonuçları değerlendirildiğinde gruplar arasında HT, DM, AF, dislipidemi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, sigara ve alkol istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo VI: Hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal analiz sonuçları

	İskemik inme grubu (n = 40)	Hemorajik inme grubu (n = 33)	Kontrol grubu (n = 22)	p değeri
PON 1 (U/L) (ort.±SS) (min-med-maks)	435,03 ± 88,08 (238,20-441,15- 608,00)	419,20 ± 137,09 (100,40-430,00- 697,00)	429,93±82,68 (300,70-420,40- 688,60)	.888 ^a
ARE (kU/L) (ort.±SS) (min-med-maks)	521,88 ± 72,49 (423,10- 497,00- 670,20)	563,71± 92,61 (375-70-555,70- 790,00)	577,99±87,51 (392,80-578,60- 734,90)	.016 ^b
HDL (mg/dl) (ort.±SS) (min-med-maks)	42,10± 12,30 (20,00-40,00-80,00)	42,75 ± 10,66 (21,00-41,00- 74,00)	39,40±10,04 (18,00-39,50- 57,00)	.621 ^a
PON 1/HDL (IU/(mg/dl)) (ort.±SS)	11,09 ±3,76 (5,94-9,96 -19,56)	10,31 ± 4,15 (1,89-10,53-24,87)	11,66±3,99 (6,90-10,48-23,79)	.777 ^a
PON 1/ARE (U/kU) (ort.±SS)	0,85 ±0,21 (0,42- 0,84-1,22)	0,76± 0,26 (0,20-0,78-1,40)	0,76 ±0,19 (0,54-0,71-1,23)	.223 ^a
LDL (mg/dl) (ort.±SS)	127.09±65.54 (45-118-400)	126.40±38.18 (54-122-231)	101.31±28.67 (23-104-159)	.058 ^a

(SS: standart sapma, a: iskemik inme grubu, hemorajik inme grubu ve kontrol grubu arasındaki fark, b: iskemik inme grubu ile hemorajik inme grubu arasındaki fark).

Üç grup karşılaştırması Kruskal-Wallis varyans analizi metoduna göre yapıldı. Ardından anlamlı fark bulunduğu durumlarda farkın kaynağını saptamak için post-hoc test olarak independent Mann-Whitney U testi uygulandı.

Tablo VI’de görüldüğü gibi kontrol grubu ile iskemik inme ve hemorajik inme hasta grupları arasında PON1, HDL, LDL, PON1/HDL ve PON 1/ARE de ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (sırasıyla p=0.888, p=0.621, p=0.058, p=0.777, p=0.223). Hemorajik inme grubunda ise iskemik inme grubuna kıyasla ARE istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak bulunmuştur (p=0.016).

İskemik inme grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ARE’nin kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.010). Hemorajik inme ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise ARE’de istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0.471)

Tablo VII: Hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal analiz sonuçları

		PON 1 (U/L) (ort.±SS) (min-med-	ARE (kU/L) (ort.±SS) (min-med-maks)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	p değeri
Hemorajik inme grubu (n = 33)	DM YOK (n = 28)	426.98±131.38 (100.40-440.25- 697.00)	567.55±98.39 (375.70-558.25- 790.00)	43.60±11.27 (21.00-41.50- 74.00)	124.68±68.00 (45-113.10-400)	p>0.05
	DM VAR (n = 5)	375.64±176.15 (137.10-430.00- 564.00)	542.26±50.96 (480.50-536.60- 611.80)	38.00±4.35 (31-39-43)	140.60±53.72 (86-127.40-210)	
İskemik inme grubu (n = 40)	DM YOK (n = 26)	435.35±105.31 (238.20-441.15- 593.60)	522.87±69.36 (436.10-497.00- 670.00)	41.15±13.6 (23-43.50-80)	120.28±38.14 (54-121.60-210)	p>0.05
	DM VAR (n = 14)	434.35±105.31 (238.20-441.15- 593.60)	520.05±80.67 (423.10-499.95- 663.00)	38.28±8.41 (20-38.50-50)	137.74±36.91 (95-131.70-231)	
Kontrol grubu (n = 22)	DM YOK (n = 21)	430.90±84.59 (300.70-424.60- 688.60)	586.81±70.02 (457.60-594.00- 734.90)	40.28±9.38 (18-40-57)	100.67±29.22 (23-103.00-159)	p>0.05
	DM VAR (n = 1)	409.50	392.80	21.00	114.80	

Yukarıdaki Tablo VII’de görüldüğü gibi hasta ve kontrol grubunda diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre PON1, ARE, HDL ve LDL kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu(p>0.05). Diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre PON1 ve arilesteraz aktivitesini daha düşük bulduk ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu(p>0.05).

Tablo VIII: Kontrol grubunda biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizleri

	PON1	ARE	HDL	LDL
PON1		$r = 0.033$ $p = 0.442$	$r = 0.342$ $p = 0.060$	$r = 0.446$ $p = 0.019^*$
ARE	$r = 0.033$ $p = 0.442$		$r = 0.183$ $p = 0.208$	$r = 0.289$ $p = 0.096$
HDL	$r = 0.342$ $p = 0.060$	$r = 0.183$ $p = 0.208$		$r = 0.038$ $p = 0.434$
LDL	$r = 0.446$ $p = 0.019^*$	$r = 0.289$ $p = 0.096$	$r = 0.038$ $p = 0.434$	

(*: Anlamalı korelasyon şeklinde değerlendirilmiştir; $p < 0.05$).

Yukarıdaki Tablo VIII’de görüldüğü gibi kontrol grubunda PON1, ARE ve HDL kolesterol arasında korelasyon saptanmadı. PON1 ile LDL kolesterol arasında anlamlı orta düzeyde pozitif korelasyon ($r = 0.446$, $p = 0.019^*$) bulunmuştur.

Tablo IX: İskemik inme grubunda biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizleri

	PON1	ARE	HDL	LDL
PON1		$r = 0.059$ $p = 0.360$	$r = 0.198$ $p = 0.111$	$r = 0.008$ $p = 0.480$
ARE	$r = 0.059$ $p = 0.360$		$r = 0.172$ $p = .0145$	$r = 0.128$ $p = 0.215$
HDL	$r = 0.198$ $p = 0.111$	$r = 0.172$ $p = 0.145$		$r = 0.234$ $p = 0.073$
LDL	$r = 0.008$ $p = 0.480$	$r = 0.128$ $p = 0.215$	$r = 0.234$ $p = 0.073$	

(*:Anlamalı korelasyon şeklinde değerlendirilmiştir; $p < 0.05$).

Tablo IX’de görüldüğü gibi İskemik inme grubunda PON1, ARE, HDL ve LDL kolesterol arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo X: Hemorajik inme grubunda biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizleri

	PON1	ARE	HDL	LDL
PON1		$r = 0.096$ $p = 0.298$	$r = 0.084$ $p = 0.321$	$r = 0.153$ $p = 0.198$
ARE	$r = 0.096$ $p = 0.298$		$r = 0.077$ $p = 0.335$	$r = 0.163$ $p = 0.182$
HDL	$r = 0.084$ $p = 0.321$	$r = 0.077$ $p = 0.335$		$r = 0.097$ $p = 0.295$
LDL	$r = 0.153$ $p = 0.198$	$r = 0.163$ $p = 0.182$	$r = 0.097$ $p = 0.295$	

(*:Anlamlı korelasyon şeklinde değerlendirilmiştir; $p < 0.05$).

Tablo X’de görüldüğü gibi hemorajik inme grubunda PON1, ARE, HDL ve LDL kolesterol arasında korelasyon saptanmadı.

6. TARTIŞMA

Paroksonaz ve arilesteraz aktiviteleri farklı araştırmacılar tarafından kontrol grubunda farklı bulunmuştur. Mackness ve ark. Paraoksonaz aktivitesini 119,4 U/L, Ayub ve ark. 221,50 U/L, Juretic ve ark. 251 U/L, Karakaya ve ark. 321,29 U/L olarak bulmuşlardır(68, 95, 103, 107). Bulunan normal değerlerin farklı oluşunun nedenleri; enzim aktivitesinin tayini için kullanılan metodun, enzim aktivitesi hesaplanırken kullanılan ekstinksiyon katsayısının, kontrol grubunun yaşlarının, kontrol grubu seçimi için kullanılan kriterlerin ve popülasyonların farklı olması gibi olabilir(108). Biz çalışmamızda Paraoksonaz aktivitesini kontrol grubunda 429,93 U/L, arilesteraz aktivitesini 577,99 kU/L olarak bulduk.

PON1'in LDL oksidasyonunu inhibe etme kapasitesi nedeniyle bir çok çalışma PON'un koroner arter hastalığı ile olan ilişkisini araştırmıştır(109). Yapılan bu çalışmalarda, koroner arter hastalığı olan hastalarda PON1 aktivitesinin düşük olduğu saptanmıştır(110, 111). Ayrıca iskemik inmesi olan hastalarda yapılan bazı çalışmalarda da PON1 aktivitesinin düşük olduğu saptanmıştır(112, 113).

Michalak ve arkadaşları iskemik inmeli hastalarda sigaranın serum paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktivitesi üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Yapmış oldukları çalışmada, sigaranın iskemik inmeli hastalarda paraoksonaz aktivitesi ile ilişkili enzimatik antioksidan mekanizmayı bozduğunu saptamışlardır(114).Ancak literatürde hem iskemik inme, hem de hemorajik inmeli hastalarda PON1 ve arilesteraz enzim aktivitesinin, inme için bir risk faktörü olup olmadığı ile ilgili bir klinik çalışma yoktur. Yapmış olduğumuz bu çalışmada PON1 ve ARE aktivitelerinin iskemik inme ve hemorajik inme için önemli bir risk faktörü olup olmadığını araştırdık. Bu amaçla çalışmaya alınan hemorajik ve iskemik inme tanısıyla yatırılan hastalarda paraoksonaz, arilesteraz aktiviteleri değerlendirildi. Kontrol grubumuzdaki bireylerin yaş ortalaması 42,27 (16-76) yıl, hasta grubunda olanların yaş ortalaması ise iskemik inme grubu için 69,20 (35-104), hemorajik inme grubu için 65,24 (24-93) yıl olarak bulundu. Kontrol ve hasta gruplar arasında yaşlar arasında istatistiksel olarak fark vardı. Kontrol ve hasta grupları cinsiyet yönünden incelendiği zaman istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı.

Bu çalışmada PON1 enzim aktivitesi bakımından, iskemik inme, hemorajik inme ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Demirdöğen ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada PON1 genotipi ile iskemik inme arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Ancak PON1 enzim aktivitesi ile iskemik inme arasında herhangi bir ilişki saptamamışlardır. PON1 enzim aktivitesi bakımından yapmış olduğumuz bu çalışma, Demirdöğen ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmayla benzer sonuçlar vermiştir(115). İskemik inme hastalarında, hemorajik inme hastalarına ve kontrol hastalarına karşı PON1 aktivitelerinde anlamlı bir fark bulamamızın nedeni, hemorajik inme hasta grubunda ve kontrol grubundaki bireylerin zaten PON1 enzim aktivitesini düşüren vasküler risk faktörlere sahip olması ve incelediğimiz vaka sayısının az olması olabilir. Kim NS ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise, Koreli iskemik inmeli hastalarda serum PON1 enzim aktivitesi düşük bulunmuş ve iskemik inme için bir risk faktörü olabileceğini ileri sürmüşlerdir(116). Michalak S ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, iskemik inmeli hastalarda PON1 aktivitesi ile PON1/ARE oranı kontrol grubuna göre düşük bulunurken, ARE aktivitesi yüksek bulunmuştur(117). Ancak yapmış olduğumuz bu çalışmada, ARE enzim aktivitesi bakımından iskemik inmesi olan hastalarda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptadık. Hemorajik inmesi olan hastalarda ise, kontrol grubuna göre ARE enzim aktivitesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. PON1/ARE açısından ise üç grup arasında anlamlı fark saptamadık.

Diyabet ve sigara artmış lipid peroksidasyonu ile ilişkilidir. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda, diyabetik hastalarda, kardiyovasküler hastalıklarda ve renal hastalıklarda, sigara içenlerde PON1 aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir(100, 118, 119).Yapmış olduğumuz bu çalışmada, hasta ve kontrol grubunda diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre PON1, ARE, HDL ve LDL kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu($p>0.05$). Diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre PON1 ve arilesteraz aktivitesini daha düşük bulduk ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu($p>0.05$).

Ateroskleroz ve inme insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Yaş inmenin önemli bir belirleyicisidir. Oksidatif stresler yaşla birlikte artmaktadır. 61 yaş ve üzeri bireylerde PON1 ve arilesteraz aktivitesi anlamlı derecede daha düşük

bulunmuştur(120, 121). İskemik inmeli ve hemorajik inmeli hastalar ile kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı farklılık saptadık.

Yapılan çalışmalarda düşük HDL kolesterolün özellikle erkeklerde iskemik inme ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(121). Her iki cinsi kapsayan ‘‘Copenhagen City Heart Study’’ çalışmasında HDL kolesterol düzeyinin her 1mmol/L artması iskemik inme vakalarını %47 oranında azalttığı bulunmuştur(122). Üç prospektif çalışmada, erkeklerde düşük HDL kolesterol seviyesi, özellikle 30-35 mg/dL altında olanlarda artmış iskemik inme oranı dikkat çekicidir(4). Kim ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada lipid parametrelerinden HDL-kolesterol iskemik inmeli hastalarda anlamlı derecede düşük bulunmuştur(116).Yapmış olduğumuz bu çalışmada iskemik inmeli hastalarda HDL 42,10 mg/dl, hemorajik inmeli hastalarda 42,75 mg/dl, kontrol grubunda 39,40 mg/dl saptadık. Üç grup arasında HDL açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. HDL kolesterol konsantrasyon başına düşen PON1 enzim aktivitesini (PON1/HDL) karşılaştırdığımızda da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık. Bunun nedeni her üç gruptaki hastaların benzer vasküler risk faktörlerine sahip olması ve incelediğimiz vaka sayısının az olması olabilir.

Çalışmamızda, yapılan korelasyon analizlerinde iskemik inme hastalarında PON1 aktivitesi ile HDL kolesterol arasında korelasyon saptanmadı. Yapmış olduğumuz bu çalışma Feretti ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışma ile uyum göstermektedir(123). Ancak Kim ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, PON1 aktivitesi ile HDL kolesterol arasında pozitif korelasyon bulunmuştur(116).

ÖZET

1. İskemik inme, hemorajik inmeli hasta grupları ile kontrol grubu arasında paraoksonaz aktivitesi açısından anlamlı fark saptamadık.

2. ARE enzim aktivitesini iskemik inme hastalarında, hemorajik inme hastalarına ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulduk. Bu da iskemik inme hastalarında ARE enzim aktivitesinin düşük olmasının iskemik inme için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

3. LDL, HDL-kolesterol ve PON1/HDL açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptamadık. Dolayısıyla HDL'nin konsantrasyonu başına düşen PON1 aktivitesinin önemini saptayamadık. Bunun muhtemel nedeni, her üç grubunda benzer risk faktörlerine sahip olması olabilir.

4. İskemik inmeli hastalarda ve kontrol grubunda PON1 aktivitesi ile HDL kolesterol arasında korelasyon saptanmadı. Ayrıca tüm gruplarda, PON1 aktivitesi ve ARE arasında da korelasyon saptanmadı.

Sonuç olarak PON1 aktivitesi ve HDL konsantrasyonu hasta ve kontrol gruplarında benzerdi ve inme için bir risk faktörü olarak belirlenemedi. ARE aktivitesi iskemik inmeli hastalarda, hemorajik gruba ve kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde düşük bulundu. Bu çalışma, ARE aktivitesinin iskemik inme için önemli bir risk faktörü olabileceğini belirledi. İnme hastalarında PON1, ARE aktivitesinin, LDL kolesterol ve HDL kolesterol konsantrasyonunun önemini saptamak için daha fazla sayıda ve daha geniş popülasyonlarda yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- 1.Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke. 1990 Apr;21(4):637-76.
- 2.Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. Bull World Health Organ. 1976;54(5):541-53.
- 3.The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. J Clin Epidemiol. 1988;41(2):105-14.
- 4.Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation. 2006 Jun 20;113(24):e873-923.
- 5.Enar R. Ateroskleroz - Aterotromboz. Ateroskleroz; Koroner, Serebral, Periferik Arter Tutulumu Sempozyum Dizisi. 2006; 52: 9 - 27.
- 6.Navab M, Berliner JA, Subbanagounder G, et al. HDL and the inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001 Apr;21(4):481-8.
- 7.Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. JAMA. 2007 Aug 15;298(7):786-98.
- 8.Gur M, Aslan M, Yildiz A, et al. Paraoxonase and arylesterase activities in coronary artery disease. Eur J Clin Invest. 2006 Nov;36(11):779-87.

9.Goldstein M, Bolis CL. Cerebrovascular Disorders. A Clinical and Research Classification. pp. 8-79, WHO Offset Publ. No:43 Geneva, Switzerland, 1978.

10.Stroke - 1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders. Stroke. 1989 Oct;20(10):1407-31.

11.Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. Stroke. 2009 Jun;40(6):2276-93.

12.Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al. Transient ischemic attack proposal for a new definition. N Engl J Med. 2002 Nov 21;347(21):1713-6.

13.Rowland LP, Pedley TA. Serebrovasküler hastalığın patogenezi, sınıflandırılması ve epidemiyolojisi. Doğu O (Çeviri Ed.). Merritt's Neurology Türkçe 12. Baskı. ss.250-263, Güneş Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye, 2012.

14.World.Health.Organization[online].WHO.http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_16_death_from_stroke.pdf [10.12.2013].

15.Feigin VL. Stroke epidemiology in the developing world. Lancet. 2005 Jun 25-Jul 1;365(9478):2160-1.

16.Rowland LP. Serebrovasküler hastalığın patogenezi, sınıflandırılması ve epidemiyolojisi. Baslo B, Gürses C (Çeviri Ed.). Merritt's Neurology Türkçe 11. Baskı. ss.275-290, Güneş Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye, 2008.

- 17.**Pleis JR, Lethbridge-Cejku M. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2005. Vital Health Stat 10. 2006 Dec;(232):1-153.
- 18.**Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of stroke--United States, 2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007 May;56(19):469-74.
- 19.**Neurological disorders; a public health approach. In Neurological disorders A Public Health Challenge. WHO 2006, chap. 3, pp 151-163,WHO Press Switzerland, 2006.
- 20.**Özdemir G, Özkan S, Uzuner N ve ark (İzmir, Ege Üniv. Hastanesi). Türkiye’de beyin damar hastalıkları için major risk faktörleri: Türk çok merkezli strok çalışması. Türk BDH Derg 2000;6:31-35.
- 21.**Sağlık Bakanlığı, RSHMB, Hıfzıssıhha Merkezi Müdürlüğü, Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Çalışması, (Hastalık Yüğü Final Raporu). ss:138-152, Ankara, Türkiye 2004.
- 22.**Kumral E, Ozkaya B, Sagduyu A, et al. The Ege Stroke Registry: a hospital-based study in the Aegean region, Izmir, Turkey. Analysis of 2,000 stroke patients. Cerebrovasc Dis. 1998 Sep-Oct;8(5):278-88.
- 23.**Hallstrom B, Jonsson AC, Nerbrand C, et al. Stroke incidence and survival in the beginning of the 21st century in southern Sweden: comparisons with the late 20th century and projections into the future. Stroke. 2008 Jan;39(1):10-5.
- 24.**Rosengren A, Giang KW, Lappas G, et al. Twenty-four-year trends in the incidence of ischemic stroke in Sweden from 1987 to 2010. Stroke.2013 Sep;44(9):2388-93.
- 25.**Can U. Klinik serebrovasküler fizyoloji. Emre M (Ed.). Nöroloji Temel Kitabı.1.Baskı. ss:685-687, Güneş Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye, 2013.

- 26.**Dugan LL, Choi DW. Excitotoxicity, free radicals, and cell membrane changes. *Ann Neurol.* 1994;35 Suppl:S17-21.
- 27.**Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke.* 1981 Nov-Dec;12(6):723-5.
- 28.**Martin RL, Lloyd HG, Cowan AI. The early events of oxygen and glucose deprivation: setting the scene for neuronal death? *Trends Neurosci.* 1994 Jun;17(6):251-7.
- 29.**Chen M, Lu TJ, Chen XJ, et al. Differential roles of NMDA receptor subtypes in ischemic neuronal cell death and ischemic tolerance. *Stroke.* 2008 Nov;39(11):3042-8.
- 30.**Yemiřçi M, Gürsoy-Özdemir Y, Dalkara T. İnme patofizyolojisi. *Nöroloji Temel Kitabı.* 1. Baskı. ss:687-692, Güneş Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye, 2013.
- 31.**Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology.* 2008 Sep;55(3):363-89.
- 32.**Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet.* 1991 Jun 22;337(8756):1521-6.
- 33.**Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993 Jan;24(1):35-41.
- 34.**Arsava M. İnme Sınıflandırması. Emre M (Ed.). *Nöroloji Temel Kitabı.* 1. Baskı. ss:692-695, Güneş Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye, 2013.

35.Gan R, Sacco RL, Kargman DE, et al. Testing the validity of the lacunar hypothesis: the Northern Manhattan Stroke Study experience. Neurology. 1997 May;48(5):1204-11.

36.Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar.ss:51-52, Güneş Kitabevi Yayınları Güneş Tıp Kitapevleri, İstanbul, Türkiye, 2002.

37.Utku U, Çelik Y. İnmede etyolojik sınıflandırma ve risk faktörleri Ed:Balkan S. s:51-62, Güneş Tıp Kitapevleri, İstanbul, Türkiye, 2009.

38.Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al; American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; American Academy of Neurology. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke. 2006 Jun;37(6):1583-633.

39.Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA. 1999 Dec 1;282(21):2003-11.

40.Özdemir AÖ. Endovascular Treatment Strategies in Acute Ischemic Stroke. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2012;5(2):45-53.

41.Işıkkay CT. Akut İnmeye Yaklaşım. Yoğun Bakım Dergisi 2003;3(4):225-235.

42.Arsava EM, Topçuoğlu MA, Dalkara T. Akut iskemik inme tedavisi. Emre M (Ed.). Nöroloji Temel Kitabı. 1. Baskı. ss:740-747, Güneş Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye, 2013.

43.Baş DF, Topçuoğlu MA, Arsava EM. Yeni antikoagulanlar perspektifinde atriyal fibrilasyon ve inme. Turkish Journal of Cerebrovascular Diseases 2013; 19(2): 35-45.

44.Muir KW, Lees KR. Clinical experience with excitatory amino acid antagonist drugs. Stroke. 1995 Mar ;26(3):503-13.

45.Krespi Y, Bahar SZ. İskemik beyin damar hastalıklarında tanı ve tedavi yaklaşımları. Öge AE (Ed.). İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları-Nöroloji. 1. Baskı. ss:261-277, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye, 2004.

46.Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al; American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; American Heart Association/American Stroke Association High Blood Pressure Research Council; Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Circulation. 2007 Oct 16;116(16):e391-413.

47.Flaherty ML, Woo D, Haverbusch M, et al. Racial variations in location and risk of intracerebral hemorrhage. Stroke. 2005 May;36(5):934-7.

48.Labovitz DL, Halim A, Boden-Albala B, et al. The incidence of deep and lobar intracerebral hemorrhage in whites, blacks, and Hispanics. Neurology. 2005 Aug 23;65(4):518-22.

- 49.**Ruiz-Sandoval JL, Romero-Vargas S, Chiquete E, et al. Hypertensive Intracerebral Hemorrhage in Young People, Previously Unnoticed Age-Related Clinical Differences. *Stroke*. 2006 Dec;37 (12): 2946-50.
- 50.**Berger AR, Lipton RB, Lesser ML, et al. Early seizures following intracerebral hemorrhage: implications for therapy. *Neurology*. 1988 Sep;38(9):1363-5.
- 51.**Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology*. 2001 Jul 24;57(2):200-6.
- 52.**Vespa PM, O'Phelan K, Shah M, et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology*. 2003 may 13;60(9):1441-6.
- 53.**Claassen J, Jette N, Chum F, et al. Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007 Sep 25;69(13):1356-65.
- 54.**Fisher CM. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1971 Jul;30(3):536-50.
- 55.**Sacco S, Marini C, Toni D, et al. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Stroke*. 2009 Feb;40(2):394-9.
- 56.**Sutherland GR, Auer RN. Primary intracerebral hemorrhage. *J Clin Neurosci*. 2006 Jun;13(5):511-7.
- 57.**Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, et al, On behalf of the SPARCL Investigators. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology*. 2008 Jun;70: 2364-2370.
- 58.**Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, et al. American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare

professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2010 Sep;41(9):2108-29.

59. Libby P. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL et al eds. Harrisons Principles of Internal Medicine. pp:1377-81, McGraw-Hill, New York, USA 2001.

60. Zarins CK, Zatina MA, Giddens DP, et al. Shear stress regulation of artery lumen diameter in experimental atherogenesis. J Vasc Surg. 1987 Mar;5(3):413-20.

61. Tokgözoğlu L. Aterosklerozda patoloji ve patogenezi. T. Klin. J Cardiol 2000;13: 29-32.

62. Fisher M, Martin A, Cosgrove M, et al. The NASCET-ACAS plaque project. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Stroke. 1993 Dec;24(12 Suppl):I24-5; discussion I31-2.

63. Ogata J, Masuda J, Yutani C, et al. Rupture of atheromatous plaque as a cause of thrombotic occlusion of stenotic internal carotid artery. Stroke. 1990 Dec;21(12):1740-5.

64. Lusby RJ, Ferrell LD, Ehrenfeld WK, et al. Carotid plaque hemorrhage. Its role in production of cerebral ischemia. Arch Surg. 1982 Nov;117(11):1479-88.

65. Başkol G, Köse K. Paraoksonaz: Biyokimyasal Özellikleri, Fonksiyonları ve Klinik Önemi. Erciyes Tıp Dergisi 2004; 26(2): 75-80.

66. Timchalk C, Poet TS, Kousba AA. Age-dependent pharmacokinetic and pharmacodynamic response in preweanling rats following oral exposure to the organophosphorus insecticide chlorpyrifos. Toxicology. 2006 Mar 1;220(1):13-25.

67. Ng CJ, Shih DM, Hama SY, et al. The paraoxonase gene family and atherosclerosis. Free Radic Biol Med. 2005 Jan 15;38(2):153-63.

- 68.Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol.* 1998 Sep;31(3):329-36.
- 69.Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS lett.* 1991 Jul 29;286(1-2):152-4.
- 70.Çelik M, Gülcü F, Ozan G ve ark. Organik solventler ile çalışan işçilerde paraoksonaz 1 ve arilesteraz aktivite düzeyleri. *Türk Biyokimya Dergisi.* 2005; 30(2): 194- 199.
- 71.Juretic D, Motejlkova A, Kunovic B, et al. Paraoxonase/arylesterase in serum of patients with type II diabetes mellitus. *Acta Pharm.* 2006 Mar;56(1):59-68.
- 72.Eckerson HW, Romson J, Wyte C, et al. The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to salts. *Am J Hum Genet.* 1983 Mar;35(2):214-27.
- 73.Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet.* 1983 Nov;35(6):1126-38.
- 74.Bayrak T, Bayrak A, Demirpençe E ve ark. Yeni bir kardiyovasküler belirteç adayı: paraoksonaz. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2005; 36: 147-151.
- 75.Ekmekçi ÖB, Donma O, Ekmekçi H. Paraoksonaz. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi.* 2004; 35: 78- 82.
- 76.Aviram M, Rosenblat M, Billecke S, et al. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med.* 1999 Apr;26(7-8):892-904.
- 77.Uzun N. Diabetik Hastalarda Eritrosit Membran Enzimi Na⁺, K⁺ATPazın Aktivitesinin Ölçülmesi Karakterizasyonu. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi Erzurum, 2003.

- 78-**Rodriguez Esparragon F, Hernandez Trujillo Y, Macias Reyes A, et al. [Concerning the significance of paraoxonase-1 and SR-B1 genes in atherosclerosis]. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(2):154-64.
- 79-**Rael LT, Bar-Or R, Aumann RM, et al. Oxidation-reduction potential and paraoxonase-arylesterase activity in trauma patients. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 Sep 21;361(2):561-5.
- 80-**Yılmaz G. Atorvastatin Kullanan Dislipidemi Hastalarında Tedavi Öncesi ve 3 Ay Sonrası Serum Paraoksonaz-1 ve Okside LDL Düzeyleri. Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü Uzmanlık Tezi İstanbul, 2008.
- 81-** Yeung DT, Josse D, Nicholson JD, et al. Structure/function analyses of human serum paraoxonase (HuPON1) mutants designed from a DFPase-like homology model. *Biochim Biophys Acta.* 2004 Oct 1;1702(1):67-77.
- 82-** Reddy ST, Wadleigh DJ, Grijalva V, et al. Human paraoxonase-3 is an HDL-associated enzyme with biological activity similar to paraoxonase-1 protein but is not regulated by oxidized lipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(4):542-7.
- 83-** Yang X, Gao Y, Zhou J, et al. Plasma homocysteine thiolactone adducts associated with risk of coronary heart disease. *Clin Chim Acta.* 2006;364(1-2):230-4.
- 84-** Rothem L, Hartman C, Dahan A et al. Paraoxonases are associated with intestinal inflammatory diseases and intracellularly localized to the endoplasmic reticulum. *Free Radic Biol Med.* 2007;43(5):730-9.
- 85-** Teiber JF, Billecke SS, La Du BN, et al. Estrogen esters as substrates for human paraoxonases. *Arch Biochem Biophys.* 2007;461(1):24-9.

- 86-** Bargota RS, Akhtar M, Biggadike K et al. Structure-activity relationship on human serum paraoxonase (PON1) using substrate analogues and inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2003;13(10):1623-6.
- 87-** Heijmans BT, Westendorp RG, Lagaay AM, et al. Common paraoxonase gene variants, mortality risk and fatal cardiovascular events in elderly subjects. *Atherosclerosis.* 2000 Mar;149(1):91-7.
- 88-** Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, et al. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin invest.* 1998;101(8):1581-90.
- 89-** Sanghera DK, Saha N, Aston CE, et al. Genetic polymorphism of paraoxonase and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(6):1067-73.
- 90-** Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, et al. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* 1991 Feb;86(2-3):193-9.
- 91-** Catapano AL, Maggi FM, Tragni E. Low density lipoprotein oxidation, antioxidants, and atherosclerosis. *Curr opin cardiol.* 2000;15(5):355-63.
- 92-** Mackness B, Durrington PN, Abuashia B, et al. Low paraoxonase activity in type II diabetes mellitus complicated by retinopathy. *Clin Sci (Lond).* 2000;98(3):355-63.
- 93-** Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin invest.* 1995;96(6):2758-67.

- 94-** Mahley RW, Bersot TP: Low levels of high-density lipoproteins in the Turkish Population: A risk factor for coronary artery disease. *Türk Kardiyoloji Dern Arş* 1999;27:37-43.
- 95-** Ayub A, Mackness MI, Arrol S, et al. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(2):330-5.
- 96-** Voetsch B, Benke KS, Panhuysen CI, et al. The combined effect of paraoxonase promoter and coding region polymorphisms on the risk of arterial ischemic stroke among young adults. *Arch Neurol*. 2004;61(3):351-6.
- 97-** Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, et al. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr opin lipidol*. 1996;7(2):69-76.
- 98-** Geldmacher-von Mallinckrodt M, Diepgen TL, Duhme C, et al. A study of the polymorphism and ethnic distribution differences of human serum paraoxonase. *Am J phys anthropol*. 1983;62(3):235-41.
- 99-** Ferre N, Camps J, Fernandez-Ballart J, et al. Regulation of serum paraoxonase activity by genetic, nutritional, and lifestyle factors in the general population. *Clin chem*. 2003;49(9):1491-7
- 100-** James RW, Leviev I, Righetti A. Smoking is associated with reduced serum paraoxonase activity and concentration in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;101(19):2252-7.
- 101-** Costa LG, Vitalone A, Cole TB, et al. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem pharmacol* 2005;69(4):541-50.
- 102-** James RW, Deakin SP. The importance of high-density lipoproteins for paraoxonase-1 secretion, stability, and activity. *Free radic biol Med*. 2004;37(12):1986-94

103- Juretic D, Tadijanovic M, Rekic B, et al. Serum paraoxonase activities in hemodialyzed uremic patients: cohort study. *Croat med J.* 2001;42(2):146-50

104- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003 Dec;42(6):1206-52.

105- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2011 Jan;34 Suppl 1:S62-9.

106- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002 Dec 17;106(25):3143-421.

107- Karakaya A, Suzen S, Sardas S, et al. Analysis of the serum paraoxonase/arylesterase polymorphism in a Turkish population. *Pharmacogenetics.* 1991 Oct;1(1):58-61.

108- Selek S. Anjiyografi ile koroner arter hastalığı teshisi konulan hastalarda yüksek dansiteli lipoprotein enzimleri olan paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktivitelerinin ve lipid oksidebilirliğinin araştırılması. Uzmanlık Tezi. Harran Üniversitesi. Şanlıurfa. 2006.

109- Lazaros L, Markoula S, Kyritsis A, et al. Paraoxonase gene polymorphisms and stroke severity. *Eur J Neurol.* 2010 May;17(5):757-9.

- 110-**Mackness B, Durrington P, McElduff P et al. Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly Prospective Study. *Circulation*. 2003 Jun 10;107(22):2775-9
- 111-**Graner M, James RW, Kahri J et al. Association of paraoxonase-1 activity and concentration with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jun 20;47(12):2429-35.
- 112-**Jarvik GP, Rozek LS, Brophy VH, et al. Paraoxonase (PON1) phenotype is a better predictor of vascular disease than is PON1(192) or PON1(55) genotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Nov;20(11):2441-7.
- 113-**Jarvik GP, Hatsukami TS, Carlson C, et al. Paraoxonase activity, but not haplotype utilizing the linkage disequilibrium structure, predicts vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Aug 1;23(8):1465-71
- 114-**Michalak S, Kazmierski R, Osztynowicz K, et al. [The effect of cigarette smoking on serum activities of paraoxonase and arylesterase in stroke patients]. *Przegl Lek*. 2009;66(10):617-21.
- 115-** Demirdogen BC, Demirkaya S, Turkanoglu A, et al. Analysis of paraoxonase 1 (PON1) genetic polymorphisms and activities as risk factors for ischemic stroke in Turkish population. *Cell Biochem Funct*. 2009 Dec;27(8):558-67.
- 116-**Kim NS, Kang K, Cha MH, et al. Decreased paraoxonase-1 activity is a risk factor for ischemic stroke in Koreans. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007 Dec 7;364(1):157-62.
- 117-**Michalak S, Kazmierski R, Hellmann A, et al. Serum paraoxonase/arylesterase activity affects outcome in ischemic stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(2):124-32

118-Costa LG, Cole TB, Jarvik GP, et al. Functional genomic of the paraoxonase (PON1) polymorphisms: effects on pesticide sensitivity, cardiovascular disease, and drug metabolism. *Annu Rev Med.* 2003;54:371-92.

119-Agachan B, Yilmaz H, Karaali Z, et al. Paraoxonase 55 and 192 polymorphism and its relationship to serum paraoxonase activity and serum lipids in Turkish patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Cell Biochem Funct.* 2004 May-Jun;22(3):163-8.

120-Levieu I, Deakin S, James RW. Decreased stability of the M54 isoform of paraoxonase as a contributory factor to variations in human serum paraoxonase concentrations. *J Lipid Res.* 2001 Apr;42(4):528-35

121-Navab M, Hama-Levy S, Van Lenten BJ, et al. Mildly oxidized LDL induces an increased apolipoprotein J/paraoxonase ratio. *J Clin Invest.* 1997 Apr 15;99(8):2005-19.

122-Lindenstram E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. *BMJ.* 1994 Jul 2;309(6946):11-5.

123- Ferretti G, Bacchetti T, Masciangelo S, et al. Lipid peroxidation in stroke patients. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(1):113-7.