



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**TİYOL-DİSÜLFİT DENGESİ VE OKSİDE-REDÜKTE
GLUTATYON DENGELERİNİN İNME SONRASI HASTALIK
ŞİDDETİ VE KLİNİK PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Tuğba ALIŞIK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

2021

BOLU



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**TİYOL-DİSÜLFİT DENGESİ VE OKSİDE-REDÜKTE
GLUTATYON DENGELERİNİN İNME SONRASI HASTALIK
ŞİDDETİ VE KLİNİK PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Tuğba ALIŞIK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Şirzat ÇOĞALGİL

2021

BOLU

ETİK KURUL ONAY BELGESİ

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Sayı : 152

27.4/2020

Konu: Kararlar

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Tiyol-disülfid dengesi ve okside-redükte glutatyon dengelerinin inme sonrası hastalık şiddeti ve klinik prognoz ile ilişkisi.
	ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Association of thiol-disulfide and oxidized-reduced glutathione homeostasis with severity and clinical prognosis of post-stroke patients.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Prof.Dr.Şirzat ÇOĞALGİL
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Arş.Gör.Dr.Tuğba ALIŞIK, Dr.Öğr.Üyesi Murat ALIŞIK
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı.

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2020/68	Tarih (Date) 07.04.2020
	Prof.Dr.Şirzat ÇOĞALGİL'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmzası
Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL (Başkan)	Genel Cerrahi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç.Dr. Erkan KILINÇ (Başkan Yardımcısı)	Fizyoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Mehmet Hamid BOZTAŞ (Üye)	Ruh Sağlığı Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Akif Hakan KURT (Üye)	Farmakoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Oya KALAYCIOĞLU (Bildirimden Sorumlu Üye)	Biyoistatistik	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Makbule TOKUR KESGİN (Üye)	Hemşirelik	BAİBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet YÜKSEL (Üye)	Kalp Damar Cerrahisi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Hamit YOLDAŞ (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Abdulgani KAYMAZ (Üye)	Göz Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Hatice Selen SÖYLEMEZ (Üye)	Farmakolog/Eczacı	Özel Eczane (BOLU)	
Av. Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Hukukçu	Özel Hukuk Bürosu (BOLU)	
Ramazan KAYNARPINAR (Sivil-Üye)	Esnaf	Serbest Meslek (BOLU)	

ETİK İLKELERE UYULDUĞUNA İLİŞKİN BEYAN

Bu tezin özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davranıldığı; bu çalışma kapsamında başkalarının eserlerinden yararlanıldığında herhangi bir tahrifat yapılmadan atıfta bulunulduğunu ve bu kaynaklara kaynakçada yer verildiğini; bu çalışmanın Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini”; bu tezin bir kısmı veya tamamının başka bir yerde tez çalışması olarak sunulmadığı beyan edilir.

Dr. Tuğba ALIŞIK



	BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI	DOKÜMAN KODU: ASS. FR.06
		YAYIN TARİHİ:11.06.2020
		REVİZYON NO 00
		REVİZYON TARİHİ:00
	TEZ ONAY BELGESİ	SAYFA NO:01

Bu tez 18/03/2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Adayın Adı Soyadı : Tuğba ALIŞIK

Anabilim Dalı/Bilim Dalı : Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

Tezin Başlığı : Tiyo-Disülfid Dengesi ve Okside-Redükte Glutasyon
Dengelerinin İnme Sonrası Hastalık Şiddeti ve Klinik Prognoz İle İlişkisi

Tezin Danışmanı : Prof. Dr. Şirzat ÇOĞALGİL

Tezin Savunma Tarihi : 18/03/2021

Jüri Başkanı Prof. Dr. Şirzat ÇOĞALGİL (Danışman)

Üye Prof. Dr. Safınaz ATAÖĞLU

Üye Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Fatih YAŞAR

DEKANLIK ONAYI

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Muhammet Güzel KURTOĞLU
DEKAN V.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Şirzat ÇOĞALGİL'e,

Eğitim sürecime olan katkılarından dolayı değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Fatih YAŞAR, Dr. Öğr. Üyesi Adnan DEMİREL, Dr. Öğr. Üyesi Elif YAKŞI, Dr. Öğr. Üyesi Şükrü Burak TÖNÜK'e,

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği'nde geçirdiğim asistanlık süresince eğitimime olan katkılarından ve desteklerinden dolayı Prof. Dr. Hakan GENÇ, Prof. Dr. Burcu Duyur ÇAKIT, Prof. Dr. Figen AYHAN, Prof. Dr. Meryem SARAÇOĞLU, Doç. Dr. Esma CECELİ, Uzm. Dr. Sühan TAŞKIN, Uzm. Dr. Seher KOCAOĞLU, Uzm. Dr. Seçil VURAL, Doç. Dr. Başak KAPLAN, Uzm. Dr. Cevriye MÜLKOĞLU'na,

Asistanlığa başladığım ilk günden bu yana bilgi ve klinik tecrübelerini özveriyle aktaran, bir eğitimci olmasının yanında arkadaş içtenliğiyle hiçbir konuda desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Barış NACIR'a,

Asistanlık boyunca arkadaşlık ve uyum içerisinde çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bugünlere gelmemde en büyük paya ve emeğe sahip annem, babam ve kardeşlerime; hayatımın her aşamasında, hiç yorulmadan her durumda yanımda olan ve hayatımı paylaşmaktan mutluluk duyduğum eşim Murat ALIŞIK'a ve biricik kızım Fatma Yağmur ALIŞIK 'a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	8
2.1. İNME.....	8
2.1.1. Tanım	8
2.1.2. Epidemiyoloji	9
2.1.3. Risk Faktörleri.....	10
2.1.3.1. Değiştirilemeyen risk faktörleri	10
2.1.3.2. Değiştirilebilir risk faktörleri	11
2.1.4. İnme sınıflandırılması	12
2.1.4.1. İskemik inme	12
2.1.4.2. Hemorajik inme.....	14
2.1.5. Nörovasküler anatomi	15
2.1.6. İnme sendromları.....	15
2.1.6.1. İnternal karotid arter sendromları.....	16
2.1.6.2. Orta serebral arter sendromları.....	16
2.1.6.3. Anterior serebral arter sendromları	17
2.1.6.4. Posterior serebral arter sendromları	17
2.1.6.5. Vertebrobasiller sendromlar.....	18
2.1.6.6. Laküner sendromlar.....	18

2.1.7. İnme tanısı	19
2.1.8. İnme ile ilişkili nörolojik bozukluklar.....	20
2.1.8.1. Motor bozukluklar.....	20
2.1.8.2. Duyusal bozukluklar	20
2.1.8.3. Denge ve postür bozuklukları.....	21
2.1.8.4. Bilişsel bozukluklar.....	21
2.1.8.5. İletişim bozuklukları	22
2.1.8.6. Görsel bozukluklar	22
2.1.8.7. Yutma bozuklukları.....	23
2.1.9. İnme komplikasyonları.....	23
2.1.10. İnme tedavisi	24
2.1.11. İnme rehabilitasyonu	25
2.1.12. İnmede prognostik faktörler ve iyileşme.....	28
2.2. OKSİDATİF STRES.....	30
2.2.1. Serbest radikaller ve oksidan moleküller	30
2.2.2. Serbest radikaller ve oksidan moleküllerin üretimi.....	32
2.2.3. Serbest radikallerin etkileri	34
2.2.3.1. Serbest radikallerin fizyolojik etkileri.....	35
2.2.3.2. Serbest radikallerin patolojik etkileri	36
2.2.4. Antioksidanlar	37
2.2.4.1. Enzimatik antioksidanlar.....	38
2.2.4.2. Enzimatik olmayan antioksidanlar	40

2.2.4.3. Ti yol grupları.....	41
2.3. İNME VE OKSİDATİF STRES	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1. HÜCRE DIŞI (SERUM) TİYOL-DİSÜLFİT DENGESİ PARAMETRELERİ ÖLÇÜMÜ	48
3.2. HÜCRE İÇİ OKSİDE-REDÜKTE GLUTATYON DÜZEYİ TAYİNİ.....	49
3.3. KLİNİK DEĞERLENDİRMELER.....	49
3.3.1. Nörolojik değerlendirme	49
3.3.2. Fonksiyonel değerlendirme	50
3.3.3. Bağımsızlık değerlendirmesi.....	50
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	50
4. BULGULAR	52
4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER.....	52
4.2. HASTALARIN BAŞVURU ANINDAKİ KLİNİK VERİLERİ VE HASTALIK ÖZELLİKLERİ	52
4.3. HASTALARIN KLİNİK VERİLERİNİN DEĞİŞİMİ	53
4.4. HÜCRE DIŞI TİYOL-DİSÜLFİT DENGESİ PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	55
4.5. HÜCRE İÇİ OKSİDE-REDÜKTE GLUTATYON DENGESİ PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	59

4.6. HASTALARIN TEDAVİ ÖNCESİ KLİNİK VERİLERİNİN, TEDAVİ ÖNCESİ HÜCRE DIŞI TİYOL-DİSÜLFİT VE HÜCRE İÇİ OKSİDE-REDÜKTE GLUTATYON DENGELERİ PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ	62
4.7. HASTALARIN TEDAVİ SONRASI KLİNİK VERİLERİNİN, TEDAVİ SONRASI HÜCRE DIŞI TİYOL-DİSÜLFİT VE HÜCRE İÇİ OKSİDE-REDÜKTE GLUTATYON DENGELERİ PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ	64
4.8. HASTALARIN TEDAVİ ÖNCESİ HÜCRE DIŞI TİYOL-DİSÜLFİT VE HÜCRE İÇİ OKSİDE-REDÜKTE GLUTATYON DENGESİ PARAMETRELERİ İLE TEDAVİ SONRASI KLİNİK VERİLERİNİN İLİŞKİSİ.....	66
4.9. HASTALARIN HÜCRE DIŞI TİYOL-DİSÜLFİT VE HÜCRE İÇİ OKSİDE-REDÜKTE GLUTATYON DENGESİ PARAMETRELERİNDEKİ DEĞİŞİMLER İLE KLİNİK VERİLERİNDEKİ DEĞİŞİMLERİN İLİŞKİSİ.....	69
5. TARTIŞMA	71
6. SONUÇLAR	84
7. KAYNAKLAR.....	85

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Serbest radikaller ve serbest olmayan radikaller	31
Tablo 2.2. Antioksidanlar.....	38
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı.....	52
Tablo 4.2. Hasta grubunun başvuru anındaki tedavi öncesi klinik verileri ve hastalık özellikleri	53
Tablo 4.3. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik verilerinin değişimleri	55
Tablo 4.4. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası hücre dışı tiyol-disülfid dengesi parametrelerinin değişimlerinin değerlendirilmesi ve bu değerlerin kontrol grubu ile karşılaştırılması	58
Tablo 4.5. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası hücre içi okside-redükte glutatyon dengesi parametrelerinin değişimlerinin değerlendirilmesi ve bu değerlerin kontrol grubu ile karşılaştırılması	61
Tablo 4.6. Hastaların tedavi öncesi NIHSS, BI ve mRS skorlarının, tedavi öncesi hücre dışı tiyol-disülfid ve hücre içi okside-redükte glutatyon dengesi parametreleri ile ilişkisi	63
Tablo 4.7. Hastaların tedavi sonrası NIHSS, BI ve mRS skorlarının, tedavi sonrası hücre dışı tiyol-disülfid ve hücre içi okside-redükte glutatyon dengesi parametreleri ile ilişkisi	65
Tablo 4.8. Hastaların tedavi öncesi hücre dışı tiyol-disülfid ve hücre içi okside-redükte glutatyon dengesi parametreleri ile tedavi sonrası NIHSS, BI ve mRS skorlarının ilişkisi	68
Tablo 4.9. Hastaların hücre dışı tiyol-disülfid ve hücre içi okside-redükte glutatyon dengesi parametrelerindeki değişimler ile NIHSS, BI ve mRS skorlarındaki değişimler arasındaki ilişki	70

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Oksijen molekülünün diradikal yapısı	34
Şekil 2.2. Moleküler oksijenin 4 elektron ile indirgenme reaksiyonları	34
Şekil 2.3. Süperoksit anyon radikalının ($O_2^{\bullet-}$) süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile H_2O_2 'ye dismutasyon reaksiyonu	34
Şekil 2.4. Fenton reaksiyonu	34
Şekil 2.5. Haber-Weiss reaksiyonu	34
Şekil 2.6. Süperoksit dismutaz (SOD), Katalaz (CAT), Glutasyon peroksidaz (GSH -Px) ve Glutasyon redüktaz (GR) enzimlerinin primer antioksidan savunmada reaksiyon ilişkileri....	39
Şekil 4.1. NIHSS değerlerindeki değişimin kutu grafiği (box plot) ile gösterimi	54
Şekil 4.2. Barthel İndeksi değerlerindeki değişimin kutu grafiği (box plot) ile gösterimi.....	54
Şekil 4.3. Modifiye Rankin Skalası değerlerindeki değişim değişimin kutu grafiği (box plot) ile gösterimi.....	55
Şekil 4.4. Tiyol-disülfid dengesi parametrelerinin kutu grafiği (box plot) ile gösterimi	57
Şekil 4.5. Hücre içi okside/redükte glutasyon dengesi parametrelerinin kutu grafiği (box plot) ile gösterimi.....	60
Şekil 4.6. Tedavi öncesi disülfid/nativ tiyol ve okside/redükte glutasyon yüzde oranlarının tedavi sonrası NIHSS, Barthel indeksi ve modifiye Rankin skalası değerleri ile ilişkisi	68

KISALTMALAR

8-OHdG: 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin

ACA: Anterior serebral arter

ADL: Günlük Yaşam Aktivitesi

AF: Atrial fibrilasyon

BI: Barthel Günlük Yaşam Aktiviteleri İndeksi

BT: Bilgisayarlı tomografi

CAT: Katalaz

DALY: Yeti Yitimine Ayarlanmış Yaşam Yılı

DNA: Deoksiribo nükleik asit

FMA: Fugl-Meyer Değerlendirmesi

GCS: Gamma-glutamilsistein sentetaz

GDS: Geriatrik Depresyon Skalası

GR: Glutatyon reduktaz

GSH: Redükte glutatyon

GSH-Px: glutatyon peroksidaz

GSNO: S-nitrozoglutatyon

GSSG: Okside glutatyon

GSSG-GSH: Okside-redükte glutatyon

GST: Glutatyon-S-transferaz

İKA: İnternal karotid arter

Keap1: Kelch-benzeri ECH-ilişkili protein 1

MCA: Orta serebral arter

MDA: Malondialdehit

MMSE: Mini-Mental Durum Değerlendirme

MRC: Medical Research Council

MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme

mRS: modifiye Rankin Skalası

NAC: N-asetil sistein

NADH: Nikotinamid adenin dinükleotid

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz

NF- κ B: Nükleer faktör κ B

NIHSS: National Institutes Of Health Stroke Scale Scores

NO: Nitrik oksit

Nrf2: Nükleer faktör-E2 ile ilişkili faktör 2

O₂: Oksijen molekülü

PCA: Posterior serebral arter

RNS: Reaktif nitrojen türleri

ROS: Reaktif oksijen türleri

rtPA: rekombinan doku plazminojen aktivatörü

SH: Nativ tiyol

SH-SS: Tiyol-disülfid

SIS: İnme Etki Skalası

SOD: Süperoksid dismutaz

SS: Disülfid

TAC: Total antioksidan kapasite

TBARS: Tiyobarbiturik asit reaktif substansları

TCA: Trikloroasetik asit

TIA: Geçici iskemik atak

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

WMFT: Wolf Motor Fonksiyon Testi

ÖZET

Amaç: İnme, tüm ölümlerin ve Yeti Yitimine Ayarlanmış Yaşam Yılı'nın (DALY) dünyadaki en yaygın sebepleri arasında yer alır. İnme patofizyoloji ve inme sonrası klinik ile oksidatif stres (OS) arasında bilinen yakın bir ilişki mevcuttur. Moleküllerde bulunan tiyol (sülfidril, SH) grupları önemli antioksidan özellik gösterirler. Tiyol-disülfid homeostazis sistemleri, SH düzeyleri ile antioksidan kapasiteyi ve disülfid (SS) formu ile oksidatif durumu gösteren hücre dışı ve hücre içinde önemli oksidatif stres belirteçlerindendir. Bu çalışmada; subakut inme hastalarının klinik durumları ile hücre dışı tiyol-disülfid (SH-SS) ve hücre içi okside-redükte glutatyon (GSSG-GSH) dengelerinin ilişkisi ve hastalardaki bu dengelerin sağlıklı gönüllülerle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca rehabilitasyon programının bu oksidatif stres belirteçleri ve klinik veriler üzerindeki etkisi ve bu oksidatif stres parametrelerinin klinik prognoz üzerindeki öngörücü değeri de değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Prospektif gözlemsel araştırma olarak tasarlanan bu çalışmada ilk defa inme geçiren ve ilk kez rehabilitasyon tedavisi amacıyla hastaneye kabul edilen subakut inmeli hastalar ve sağlıklı gönüllüler (kontrol grubu) dahil edildi. Hastaların klinik durumları, tedavi öncesi ve 4 haftalık rehabilitasyon programı sonrası taburculuk sırasında National Institutes Of Health Stroke Scale Scores (NIHSS), modifiye Rankin Skalası (mRS) ve Barthel Günlük Yaşam Aktiviteleri İndeksi (BI) ile değerlendirildi. Kontrol grubundan ve hasta grubundan tedavi öncesi ve taburculuk sırasında alınan serum örneklerinden, SH-SS dengesi parametreleri olan SH, Total SH, SS ve SS/SH yüzde oranı, alınan tam kan örneklerinden GSSG-GSH dengesi parametreleri olan GSH, Total GSH, GSSG ve GSSG/GSH yüzde oranı değerleri belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya 42 hasta ve 35 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Hasta grubunda, tedavi öncesi ve taburculuk sırasında SH ve GSH değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük (her ikisi için $p<0,05$); SS, GSSG, SS/SH yüzde oranı ve GSSG/GSH yüzde oranları

anlamli olarak yuaksekti (hepsi için $p<0,05$). Rehabilitasyon programı sonrasında öncesine göre SH, GSH ve BI değerlerinde anlamli yuselme; SS, GSSG, SS/SH yüzde oranı, GSSG/GSH yüzde oranları, NIHSS ve mRS değerlerinde anlamli düşme saptandı (hepsi için $p<0,05$). Tedavi ncesi SS/SH ve GSSG/GSH yüzde oranları ile tedavi öncesi ve sonrası NIHSS ve mRS skorları arasında pozitif, tedavi öncesi ve sonrası BI skorları arasında negatif korelasyon saptandı (hepsi için $p<0,05$). SH ve GSH düzeylerindeki artış ile NIHSS skorlarındaki dş ve BI skorlarındaki artış arasında anlamli korelasyon saptandı (hepsi için $p<0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada subakut inme hastalarında, hücre dışı SH-SS ve hücre içi GSSG-GSH denge parametrelerinin oksidatif tarafa doğru kaydığını ve bu durumun NIHSS, BI ve mRS skorları ile belirlenen daha kötü klinik ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu dengelerin rehabilitasyon programı ile antioksidan tarafına doğru düzelme sağladığı ve bu durumla paralel olarak klinik değerlendirme skorlarında da düzelme olduğu gösterildi. Bu dengelerdeki parametrelerin, subakut inme hastalarında, klinik prognozu belirlemek açısından potansiyel yararlı belirteçler olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu dengelerdeki antioksidan kapasitelerin artması ile klinik verilerdeki düzelme arasında ilişki saptanmış olması nedeni ile; N-asetil sistein, lipoik asit gibi tiyol grubu içeren molekül takviyelerinin inme hastalarında potansiyel olarak daha iyi klinik sonuçlar elde edilmesinin sağlanması katkı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tiyol, disülfit, glutatyon, inme, inme rehabilitasyonu, oksidatif stres

ABSTRACT

Background: Stroke is among the most common causes of all deaths and Disability-Adjusted Life Years (DALYs) in the world. There is a close relationship between stroke pathophysiology and post-stroke clinic with oxidative stress. Thiol-disulfide homeostasis systems, which is one of the important extracellular and intracellular oxidative stress markers, showing antioxidant capacity with SH form, and oxidative status with disulfide (SS) form. In this study, we aimed to evaluate the relationship between the clinical outcome of subacute stroke patients and extracellular thiol-disulfide (SH-SS) and intracellular oxidized-reduced glutathione (GSSG-GSH) homeostasis and the comparison of these with healthy volunteers. In addition, the effect of the rehabilitation program on these oxidative stress markers and clinical scores and the predictive value of these oxidative stress parameters on prognosis were also evaluated.

Materials and Methods: In this study, which was designed as a prospective observational study, patients with subacute stroke who had a stroke for the first time and were admitted to the hospital for the first rehabilitation treatment and healthy volunteers (control group) were included. The clinical conditions of the patients were evaluated at the beginning and after the 4-week rehabilitation program at the time of discharge by National Institutes Of Health Stroke Scale Scores (NIHSS), modified Rankin Scale (mRS) and Barthel Daily Living Activities Index (BI). Serum and whole blood samples were obtained from the patient group at the beginning and at discharge, and from the control group. The SH-SS homeostasis parameters (SH, Total SH, SS and SS / SH percent ratio) from serum samples and GSSG-GSH homeostasis parameters (GSH, Total GSH, GSSG and GSSG / GSH percentage ratio) from whole blood samples were determined.

Results: 42 patients and 35 healthy volunteers were included in the study. No significant difference was found between the patient and control groups in terms of age and gender ($p >$

0.05). SH and GSH values were significantly lower and SS, GSSG, SS / SH percent ratio and GSSG / GSH percent ratio values were significantly higher in the patient group at the beginning and at discharge than the control group values ($p < 0.05$ for all). SH, GSH and BI values significantly increased and SS, GSSG, SS / SH percentage ratio, GSSG / GSH percentage ratio, NIHSS and mRS values significantly decreased after the rehabilitation ($p < 0.05$ for all). The pre-treatment SS / SS percent ratio, GSSG / GSH percent ratios were positively correlated with pre- and post-treatment NIHSS and mRS scores, and negatively correlated with pre- and post-treatment BI scores ($p < 0.05$ for all). There was a significant relationship between the increase in SH and GSH levels with the decrease in NIHSS scores and the increase in BI scores ($p < 0.05$ for all).

Conclusion: In this study, it was shown that the parameters of extracellular SH-SS and intracellular GSSG-GSH homeostasis shifted towards the oxidative side of the balances in subacute stroke patients, and this situation was associated with poor clinical outcomes determined by NIHSS, BI and mRS scores. In addition, it was shown that the antioxidant sides of these balances and clinical evaluation scores improved with the rehabilitation program. It has been concluded that the parameters in these balances may be potentially useful indicators for determining the clinical prognosis in subacute stroke patients. Since relationship between improvement in clinical evaluation scores and increase in antioxidant capacities in these balances were shown, it was concluded that supplements containing thiol group such as N-acetyl cysteine, and lipoic acid may potentially contribute to achieving better clinical results in stroke patients.

Keywords: Thiol, disulfide, glutathione, stroke, stroke rehabilitation, oxidative stress

1. GİRİŞ

İnme, tüm ölümlerin dünyadaki en yaygın ikinci nedenidir ve tüm ölümlerin %11,8'ini oluşturmaktadır. İskemik inme ve hemorajik inme, genellikle ciddi sakatlığa ve hatta ölüme yol açan yaygın olarak görülen iki serebrovasküler hastalık türüdür (Zheng et al., 2020). Hasta bakımındaki sürekli ilerlemelere rağmen, inme dünya çapında hastalık yükünün önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Sağlıktaki iyileşmeler ve beklenen yaşam sürelerinin artması gibi nedenlerle ilerleyen yıllarda inme sıklığının artması beklenmektedir. İnme rehabilitasyonunda, inme sonrası hasarın nedenlerinin iyi belirlenmesi, nöro-biyolojik iyileşmenin altta yatan mekanizmalarının belirlenmesi, inme sonrası erken ölçülen ve nihai sonucu öngören faktörlerin anlaşılmasının arttırılması önemlidir (Winters et al., 2018).

İnme sonucu ortaya çıkan, oksidatif stres, nöronal uyarıcı toksisite, kan-beyin bariyeri disfonksiyonu, mikrovasküler hasar ve iskemik inflamasyon gibi olaylar beyin dokusunda geri dönüşü olmayan hasarlara yol açabilmektedir. Serebral enfarktüs, iskemi sonrası beyinde meydana gelen parankimal hasarın göstergesidir ve bu hasar serbest oksijen radikalleri ile doğrudan ilişkilidir. Artan oksidatif stres ve antioksidan düzeylerindeki düşüş, serebral iskemi nedenli beyin hasarının kötüleşmesinde en önemli etkenlerdendir (Zheng et al., 2020, Hashemilar et al., 2020). Daha önce yapılan bir çalışmada inmeli hastalarda antioksidan düzeyleri düşük olarak bulunmuşken, antioksidan düzeyleri ile inme şiddeti arasında ters korelasyon saptanmıştır (Zheng et al., 2020). İnflamasyon, inme ilişkili hücre ölümünün bir diğer nedeni olarak tanımlanmıştır. C-reaktive protein, lökosit sayısı ve interlökin-6 gibi periferik inflamasyon biyobelirteçlerinin akut inme şiddeti ve klinik cevap ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Hashemilar et al., 2020, Smith et al., 2004, Chamorro et al., 2016). Bu nedenle inflamatuvar belirteçlerin, oksidatif stres belirteçlerinin ve antioksidan savunma moleküllerinin seviyelerinin belirlenmesinin ve bunların klinik iyileşme üzerindeki etkilerinin araştırılmasının, inme geçiren hastaların takip ve rehabilitasyon planlamalarında önemli bir yeri olabileceği

düşünülmektedir (Zheng et al., 2020). İnme takibinde serum, plazma veya tam kan ile ölçülebilen güvenilir ve tutarlı bir biyobelirteç henüz tanımlanmamıştır ve böyle bir molekülün tanımlanması tedaviyi yönlendirme ve tedaviye cevabı öngörmede yararlı olacaktır (Zhou and Zhang, 2014).

Serum tiyol-disülfid (SH-SS) ve hücre içi okside-redükte glutatyon (GSSG-GSH) dengeleri, hücre dışı ve içinde oksidatif stres ve antioksidan kapasiteyi gösteren belirteçlerdendir (Alisik and Isik, 2021). Bu iki homeostatik durum da moleküllerdeki okside olabilen nativ tiyol (SH) ve redüklenebilir dinamik disülfid (SS) gruplarını değerlendirerek oksidatif durum hakkında bilgi verir. Proteinlerin veya peptitlerin SH grupları, ortamda bulunan oksidan moleküller tarafından oksitlenerek tersinir SS bağ yapılarına dönüşür. Oluşan SS bağ yapıları tekrar SH gruplarına redüklenebilir ve böylece SH-SS dengesi sürdürülür (Nagy, 2013). Dinamik SH-SS denge durumu; antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptozis, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, transkripsiyon ve hücreyel sinyal iletimi mekanizmalarında kritik rollere sahiptir (Lushchak, 2012). Plazma SH havuzunun çok büyük bir kısmı temel olarak albumin ve diğer proteinlerden oluşmaktadır (Erel and Neselioglu, 2014). Hücre içi tiyol havuzunun büyük çoğunluğunu ise glutatyon oluşturmaktadır (Alisik and Isik, 2021). Glutatyon, disülfid formu olan okside glutatyon (GSSG) ve tiyol formu olan redükte glutatyon (GSH) şeklinde olmak üzere iki farklı formda bulunur (Chai et al., 1994).

Literatürde SH grupları ile inme arasındaki ilişkiyi gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada acil serviste akut inme tanısı konulan hastalarda, sağlıklı gönüllülere göre SH-SS dengesinin SS tarafına kaydığı ve SH havuzunun düştüğü gösterilmiştir (Yılmaz et al., 2018). Çok düşük frekanslı magnetoterapi uygulanan inme hastalarında SH seviyelerinin arttığı ve bu artış ile hastanın genel klinik iyileşmesi arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (Cichon et al., 2018). Başka bir çalışmada ise SH gruplarının inmeli hastalarda daha düşük olduğu ve 14 günlük fizik tedavi programı uygulanması ile SH düzeylerinin arttığı

gösterilmiştir (Manolescu et al., 2011). İnme hastalarında oksidatif stresin ilerleyici hasarda ana etkenlerden olduğu, inmenin akut döneminde SH-SS dengesinin bozulduğu ve inmeli hastalarda SH değerlerinin düştüğü bilinmesine rağmen; inmenin subakut döneminde hem hücre dışı SH-SS, hem hücre içi GSSG-GSH dengelerinin birlikte çalışıldığı bir çalışma bildiğimize göre literatürde yoktur. Bu çalışmanın ana amaçları (1) SH-SS ve GSSG-GSH denge parametrelerinin subakut inmeli hastalarda sağlıklı gönüllülere göre farklılıklarını saptamak, (2) hem serum SH-SS hem de hücre içi GSSG-GSH denge parametrelerini değerlendirerek subakut inme hastalarında, tiyol durumu hakkında daha bütüncül bir bakış açısı sağlamak, (3) bu dengelerin inme şiddeti ve fonksiyonel durum ile ilişkisini değerlendirmek, (4) uygulanan rehabilitasyon sürecinin, bu dengelerin parametreleri ve klinik veriler üzerindeki etkisini incelemek ve (5) bu dengelerdeki parametre düzeylerinin klinik prognoz üzerindeki öngörücü etkinliğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNME

2.1.1. Tanım

Tarihte inme ile ilişkili olarak, Hipokrat yazıtlarında da geçen ve ‘nabızın ve solunumun korunmasıyla bilincin tüm faaliyetlerinin aniden ortadan kalktığı durum’ olarak tanımlanan “apoplexia” terimi kullanılmıştır (Schutta, 2009, Karenberg and Moog, 1997). Ancak çok geniş bir kavram olması ve tam olarak durumu açıklamaması nedeniyle zamanla “serebrovasküler kaza” ve sonrasında “inme” ifadesine geçilmiştir (Storey and Pols, 2010). "İnme" (stroke) teriminin ilk kullanımı 1599 yılında, semptomların ani başlangıçlı olmasından dolayı "Tanrı'nın elinin inmesine" atfedilerek kullanılmıştır (Pound, Bury and Ebrahim, 1997). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) inmeyi; “24 saatten uzun süren veya ölümle sonlanan, hızlı gelişen, vasküler neden haricinde gösterilebilir başka bir nedeni olmayan, serebral işlevin fokal ve bazen de global olan bozukluğu” olarak tanımlamıştır (Aho et al., 1980). Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association) ve Amerikan İnme Birliği (American Stroke Association) klinik olarak yapılan bu tanım ile ilgili olarak 2013 yılında, gelişen teknoloji sayesinde inmenin görüntüleme bulgularındaki gelişmeler ile inme doğasının ve klinik seyrinin daha iyi anlaşılmış olması ve erken tanı imkanının ortaya çıkması nedeniyle bu tanımda bir güncellemenin gerekli olduğunu söylemişlerdir (Sacco et al., 2013). Güncelleme ile WHO’nun inme tanımına görüntüleme (Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) gibi) veya otopsi ile semptomlarla uyumlu bir enfarktüs veya kanama gösterilmesi eklenmiştir. Bu ekleme ile subaraknoid kanama da inme tanımına girmektedir. Geçici iskemik atak (TIA-transient ischaemic attack), 24 saatten kısa süren ve ölümle sonuçlanmayan fokal nörolojik bulgular olarak tanımlanırken; 2009 yılında Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association) ve Amerikan İnme Birliği (American Stroke Association) TIA tanımını, akut enfarktüs olmaksızın

fokal beyin, spinal kord veya retinal iskeminin neden olduğu geçici nörolojik disfonksiyon olarak güncellenmiştir (Sacco et al., 2013, Hankey, 2017).

2.1.2. Epidemiyoloji

SVH, tüm dünyada iskemik kalp hastalıklarından sonra ölümlerin en sık görülen ikinci sebebidir (WHO, 2020). Tüm dünyada, 2016 yılında inme insidansının yaklaşık 13.7 milyon, inme prevalansının yaklaşık 80.1 milyon, inmeden kaynaklı ölüm sayısının ise yaklaşık 5.5 milyon olduğu gösterilmiştir (Johnson et al., 2019). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2019 yılı Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri raporuna göre 2019 yılındaki ölümlerin %8,17'si SVH'a bağlı olarak gerçekleşmiştir (TÜİK- Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri 2019, 2020). Türkiye'de, 2016 yılındaki inme insidansının yaklaşık 98 bin, inmeden kaynaklı ölüm sayısının ise yaklaşık 25,5 bin olduğu gösterilmiştir (Johnson et al., 2019).

WHO tarafından küresel hastalık yükünü tek bir ölçüt ile değerlendirilmesini sağlamak amacıyla geliştirilen Yeti Yitimine Ayarlanmış Yaşam Yılı (the disability-adjusted life years (DALY)), disabilite veya mortalite sebebiyle olan sağlıklı yaşamdan kaybedilen yılı hesaplamak için kullanılmaktadır (Hong, 2011). İnmeyle ilgili DALY, 2016 yılında Türkiye'de 537614, dünyada ise en sık ikinci sebep olarak 116.4 milyondur (Johnson et al., 2019, Kyu et al., 2018).

Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre, inme geçiren hastaların % 87'sinde serebral iskemi, % 10'unda intraserebral hemoraji ve % 3'ünde subaraknoid hemorajiye bağlı inme görülmektedir (Ovbiagele and Nguyen-Huynh, 2011).

İnme insidansı yaşla birlikte artmaktadır ve erkek cinsiyette daha sık görülmektedir. Genel olarak siyah ırk ve erkek cinsinde inme sonrası ölüm daha sık görülmektedir (Guzik and Bushnell, 2017). Son yıllarda vasküler risk faktörlerinin daha iyi kontrolüne bağlı olarak yaş ile standardize edilmiş inme insidansı azalmasına rağmen (Johnson et al., 2019, Ovbiagele and

Nguyen-Huynh, 2011), yaşla inme riski arasında doğrusal bir ilişki bulunması ve dünya yaşlı nüfusunun hızla artmasından dolayı inme prevalansının ve inmenin getirdiği hastalık yükünün artması öngörülmektedir (Kim et al., 2020).

2.1.3. Risk Faktörleri

Tüm dünyada inme sıklığının yüksek olması ve tedavilerdeki ilerlemelere rağmen kanıtlanmış akut inme tedavilerinin yetersizliğinden dolayı birincil koruma, hastalık yükünü azaltmada en uygun yol olmaya devam etmektedir (Ovbiagele and Nguyen-Huynh, 2011). Bu nedenle risk faktörlerinin belirlenmesi inme gelişimini önlenmesi açısından oldukça önemlidir.

İnmenin değiştirilebilir ve değiştirilemez olmak üzere çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır.

2.1.3.1. Değiştirilemeyen risk faktörleri

Yaş ve cinsiyet: Bilinen en önemli değiştirilemeyen risk faktörlerinden biri yaştır ve yaş ilerledikçe inme riski artar. İnme prevalansı 60-79 yaş arası bireyler için % 13 iken 80 yaş üstü bireylerde % 27 olarak görülmektedir (Grysiewicz, Thomas and Pandey, 2008). İnme, genel olarak erkeklerde kadınlara göre daha yaygın olmasına rağmen bu durum yaş aralığına göre değişmektedir. İnme, 35-44 yaş arası kadınlarda (gebelik ve oral kontraseptif kullanımı gibi nedenlerle), erkeklere göre daha yaygın görülmektedir (Grysiewicz, Thomas and Pandey, 2008). Kadınlarda, inme sonrası ilk 3-6 ay daha kötü prognoz ve daha yüksek ölüm oranları görülmektedir (Ovbiagele and Nguyen-Huynh, 2011).

İrk: Siyah ırk ve sarı ırkta, beyaz ırka göre daha yüksek inme insidansı görülmektedir ve siyah ırkta inme ile ilişkili ölüm riski daha yüksektir (Boehme, Esenwa and Elkind, 2017, He et al., 1995).

Aile öyküsü/genetik: Ailede inme öyküsü olması inme riskini arttıran faktörlerdendir. Bu durum hem benzer çevresel faktörler ve yaşam tarzı hem de ailesel kalıtımla ilişkili olarak görülmektedir (Liao et al., 1997).

2.1.3.2. Değiştirilebilir risk faktörleri

Hipertansiyon: Hipertansiyon, inme için en önemli tedavi edilebilir risk faktörüdür ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, kan basıncı ve inme riski arasında iyi tanımlanmış bir ilişki bulunmaktadır. Hipertansiyon öyküsü olması veya kan basıncının 140/90 mmHg olması, intraserebral hemoraji daha fazla olmak üzere tüm inme tipleri riskini arttırmaktadır (O'Donnell et al., 2016).

Diabetes Mellitus: Bilinen diyabet hastalığı olan bireylerde iskemik inme riski 2 ila 6 kat artmaktadır (Goldstein et al., 2006). Diyabeti olan bireylerin daha genç yaşta inme geçirdiği görülmektedir (Boehme, Esenwa and Elkind, 2017). Ayrıca insülin direnci olan ve glukoz intoleransı olan hastalarda da inme riskinin arttığı gözlenmektedir (Ovbiagele and Nguyen-Huynh, 2011).

Sigara: Sigara kullanımı inme için önemli bir değiştirilebilir risk faktörüdür ve sigara kullanımını bırakmakla inme riskinin zaman içinde azaldığı görülmektedir (Boehme, Esenwa and Elkind, 2017). Aktif sigara içiciliği inme riskini 2 kat arttırmakla birlikte bu ilişki doz bağımlıdır (Guzik and Bushnell, 2017).

Atrial fibrilasyon (AF): AF tek başına inme riskini 3 ila 4 kat arttırmaktadır (Goldstein et al., 2006). Yaş arttıkça AF riskinin artması nedeniyle AF'ye bağlı inme riski yaşla birlikte artmaktadır ve 80-89 yaşları arasında inmelerin yaklaşık %25'i AF'ye bağlanmaktadır (Ovbiagele and Nguyen-Huynh, 2011).

Koroner arter hastalıkları, intrakardiyak konjenital defektler, dilate kardiyomiyopati, valvüler kalp hastalıkları, atrial septal defekt, inme riskini arttıran diğer kardiyovasküler hastalıklardandır (Goldstein et al., 2006).

Diğer potansiyel risk faktörleri: Asemptomatik karotis stenozu, dislipidemi, orak hücreli anemi, fiziksel inaktivite, obezite, alkol tüketimi, hormon replasman tedavisi, hiperhomosisteinemi, inflamasyon, uyku apne sendromu inme için diğer potansiyel risk faktörleridir (Grysiewicz, Thomas and Pandey, 2008).

2.1.4. İnme sınıflandırılması

İnme temel olarak, altta yatan patolojiye göre iskemik ve hemorajik inme olarak iki ana sınıfa ayrılmaktadır (Rodgers, 2013). İnmelerin %87'si serebral iskemik, %10'u intraserebral hemoraji, %3'ü subaraknoid hemorajiye bağlı olarak gelişmektedir (Chauhan and Debette, 2016).

2.1.4.1. İskemik inme

Geçici iskemik atak (TIA-transient ischaemic attack), akut enfarktüs olmadan fokal serebral, spinal kord veya retinal iskeminin neden olduğu, geçici fokal nörolojik disfonksiyon olarak tanımlanmaktadır (Easton et al., 2009). TIA'dan sonraki ilk 48 saat içinde inme riski en yüksektir ve TIA geçiren hastaların %10-15'inin 3 ay içerisinde inme geçirdiği görülmektedir (Easton et al., 2009, Siket and Edlow, 2013). TIA semptomları nadiren 1 saatten uzun sürer ve klasik 24 saatlik zamana dayalı tanım artık geçerli görülmemektedir (Siket and Edlow, 2013).

Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) çalışmasında klinik bulgular ve görüntüleme yöntemlerine dayanılarak yapılan etiyolojik sınıflandırmada iskemik inme beş alt türde incelenmektedir: büyük arter ateroskleroza, küçük damar hastalığı, kardiyoembolik, belirlenmiş diğer nedenler ve nedeni belirlenemeyen inme (Chen et al., 2012).

Büyük arter aterosklerozuna bağlı inme, endotel hasarı ve inflamasyon ile başlayan bir süreç sonunda trombüs oluşumu ile damar lümeninin kısmen veya tam olarak tıkanması sonucu ya da rüptüre olarak distal damarların tıkanması ile oluşmaktadır. Aterosklerotik serebrovasküler olaylar iskemik inmenin en yaygın sebebidir ve aterotrombotik olaylar en sık internal karotid arter, orta serebral arter ve baziler arterde meydana gelmektedir. Ateroskleroza bağlı tıkanma yavaş yavaş ortaya çıkabileceğinden dolayı semptomlar saatler veya günler içerisinde ilerleyici şekilde seyredebilmektedir (Frizzell, 2005).

Küçük damar hastalığı, intraserebral arterlerin penetran dallarında mikroaterom, lipohyalinozis veya mikroemboliye bağlı oklüzyon sonucu gelişmektedir ve laküner enfarkt olarak da adlandırılmaktadır (Esenwa and Gutierrez, 2015). İskemik inmelerin yaklaşık %25'ini oluşturan laküner enfarktlar genellikle sistemik hipertansiyon ile ilişkilidir (Maksimova and Gulevskaya, 2019).

Kardiyoembolik inme, tüm iskemik inmelerin yaklaşık olarak %20'sini oluşturmaktadır ve genel popülasyon yaşlandıkça kardiyoembolik inme sıklığının artması beklenmektedir (Freeman and Aguilar, 2008). Yaş ile birlikte sıklığı artan AF, kardiyoembolik inmenin en sık sebebi olmakla birlikte; ventriküler trombüs, yapısal kardiyak defektler, akut miyokard enfarktüsü, kalp kapak hastalıkları ve tümörler diğer nedenlerdendir (O'Carroll and Barrett, 2017). Ani başlangıç, başlangıçta maksimal defisit ve defisit hızla iyileşmesi, farklı vasküler dağılımlardaki enfarktlar; inmenin emboliye bağlı olduğunu düşündüren özelliklerdendir (Freeman and Aguilar, 2008).

Diğer nedenler grubunda, aterosklerotik olmayan vaskülopati, hiperkoagulopati veya hematolojik hastalıklar gibi inmeye neden olan daha nadir görülen hastalıklar bulunmaktadır (Tuttolomondo et al., 2012).

Nedeni belirlenemeyen etiyoloji grubu, kapsamlı değerlendirmeye rağmen etiyoloji belirlenemeyen veya yeterli inceleme yapılmayan hastaları içermektedir (Tuttolomondo et al., 2012).

2.1.4.2. Hemorajik inme

İntraserebral hemoraji, genellikle küçük penetran arterlerin rüptürü olarak ve sıklıkla bazal ganglia, talamus, pons ve serebellumda intraparaknimal kanama şeklinde görülmektedir (Frizzell, 2005). Akut dönemde birincil olarak beyin hasarı hematomun mekanik kitle etkisinden kaynaklanırken, ikincil olarak intraserebral basınç artışı ve bunun sonucunda oluşan azalmış serebral perfüzyondan kaynaklanmaktadır (Morotti and Goldstein, 2016). İntraserebral hemoraji, tüm inmelerin yaklaşık %10-15'ini oluşturmalarına rağmen mortalitesi %50'nin üzerindedir (Hostettler, Seiffge and Werring, 2019). İleri yaş, hipertansiyon, serebral amiloid anjiyopati, oral antikoagulan tedavisi, alkol kullanımı, sigara kullanımı, tümör, iskemik inme transformasyonu, diabetes mellitus ve genetik faktörler intraserebral hemorajinin risk faktörlerindendir (Morotti and Goldstein, 2016, Ziai and Carhuapoma, 2018). Arteriovenöz malformasyon, kavernom veya fistül, makrovasküler kanama ile intraserebral hemorajiye sebep olan daha az sıklıkla görülen nedenlerdendir (Hostettler, Seiffge and Werring, 2019). Klinik bulguları iskemik inme ile benzer olsa da ani başlayan nörolojik defisit, bilinç kaybı, kusma, baş ağrısı ve kan basıncının çok yüksek olması intraserebral hemorajide daha sık görülmektedir (Morotti and Goldstein, 2016).

Subaraknoid hemoraji, serebrospinal sıvının bulunduğu araknoid mater ve pia mater arasında meydana gelen kanamalar nedeniyle oluşmaktadır. Subaraknoid hemorajinin en sık sebebi travmadır. Travmatik olmayan, spontan subaraknoid hemorajinin en sık sebebi ise anevrizma rüptürüdür (Long, Koyfman and Runyon, 2017). Anevrizmal subaraknoid hemoraji gelişen hastalarda, %30'un üzerinde mortalite görülmektedir (Petridis et al., 2017). Şiddetli, ani

başlayan baş ağrısı subaraknoid hemoraji için karakteristiktir ve hastaların %97'sinde görülmektedir (Abraham and Chang, 2016).

2.1.5. Nörovasküler anatomi

Beyin, kalp debisinin yaklaşık %15'ine ve vücut oksijen kaynağının %20'sine ihtiyaç duymaktadır. Beyin kanlanması karotis arterlerin oluşturduğu anterior dolaşım ve vertebral arterlerin oluşturduğu posterior dolaşım olarak ikiye ayrılmaktadır (Pare and Kahn, 2012).

Anterior dolaşım, sol ve sağ karotis arterler tarafından sağlanmaktadır. İnternal karotid arter trunkusu willis poligonuna katılarak orta ve anterior serebral arterlere ayrılmaktadır. Orta serebral arter (MCA); beyin frontal lobunun küçük bir kısmı, parietal, oksipital ve temporal lobların kanlanmasını sağlamaktadır. İnternal kapsül ve bazal gangliaları besleyen lentikülostriat arter de MCA'nın dalıdır. Anterior serebral arter (ACA), frontal ve parietal lobun medial bölümlerini ve beyin sapının küçük bir segmentini beslemektedir. Anterior dolaşım tarafından beslenen beyin yapıları iskemi ve reperfüzyon iskemisine oldukça duyarlıdır (Prince and Ahn, 2013, Pare and Kahn, 2012).

Posterior dolaşım, sağ ve sol vertebral arterler tarafından sağlanmaktadır. Pons seviyesinde vertebral arterler birleşerek baziler arteri oluşturmaktadır ve baziler arter de sağ ve sol posterior serebral arterlere ayrılarak willis poligonuna katılmaktadır. Vertebral arterler direkt olarak beyin sapının en kaudal bölümlerinin kanlanmasından, baziler arter beyin sapının kalan kısmı ve serebellum kanlanmasından sorumludur. Posterior dolaşım tarafından beslenen beyin sapı ve serebellum gibi beyin yapıları iskemiye ve enfarktüsün sekellerine daha dirençli olabilmektedir (Prince and Ahn, 2013, Pare and Kahn, 2012).

2.1.6. İnme sendromları

İnme sendromu, inme sırasında beyin hangi bölümünün hasarlandığını belirlemeye yardımcı olan bir dizi semptomdur. Hızlı tedavi ve komplikasyonları önlemek açısından

semptomların belirlenmesi, erken ve doğru tanı önem arz etmektedir. Görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile inme sendromlarının tanısı ve anlaşılmasının önemli ölçüde iyileştiği görülmektedir (Balami, Chen and Buchan, 2013).

2.1.6.1. İnternal karotid arter sendromları

Tüm iskemik inmelerin %4-15'i internal karotid arterin (İKA) akut oklüzyonuna bağlı olarak görülmektedir. Stenoz progresyonu veya plak rüptürü akut İKA sendromunun en yaygın sebeplerinden olup; İKA sendromu olan hastaların %53'ü, önceden var olan aterosklerotik lezyonlara dayanmaktadır. AF ve arteriyel diseksiyon, İKA sendromunun nadir nedenlerindendir (Mayer et al., 2020). Ekstrakraniyal ve intrakraniyal İKA oklüzyonu farklı klinik seyir ve görüntüleme şekillerine sahip olabilmektedir. Oklüzyon paterni, kollateral rezervi veya hemodinamik parametrelere göre asemptomatikten geçici iskemik ataklara ve akut şiddetli inme sendromlarına kadar değişen çeşitli klinik belirtiler sergileyebilmektedir (Malhotra, Goyal and Tsivgoulis, 2017). Hastalar genellikle inmeden önce kısa prodromal belirtiler göstermektedir. Anterior dolaşımı içeren MCA ve/veya ACA kanlanma bölgelerini içeren iskemik bulgularla kendini gösterebilmektedir. Hem MCA hem de ACA'nın enfarktüsünde sıklıkla malign beyin ödemi ve herniasyon gelişmektedir (Malhotra, Goyal and Tsivgoulis, 2017). Kontralateral vücut yarısında motor ve duyu kaybı, gözlerde lezyonun olduğu tarafa deviasyon, homonim hemianopsi, dominant hemisfer tutulumunda afazi, dominant olmayan hemisfer tutulumunda kontralateral ihmal gibi klinik özellikler görülebilmektedir (Pare and Kahn, 2012).

2.1.6.2. Orta serebral arter sendromları

Tüm iskemik inmelerin yaklaşık %50'si MCA bölgesinde görülmektedir (Ng et al., 2007). MCA, en büyük serebral arterdir ve serebral korteksin büyük bölümünün ve korona radiata, bazal ganglia ve internal kapsülün kanlanmasını sağlamaktadır (Kim and Caplan, 2016). İKA ateroskleroza kaynaklı emboli, kardiyak emboli ve MCA ateroskleroza; MCA

oklüzyonunun en önemli nedenleridir. Emboliye bağlı kortikal enfarktlar sık görülürken MCA aterosklerozunda subkortikal enfarktlar ve laküner sendrom daha yaygındır (Kim and Caplan, 2016). MCA oklüzyonunda; kontralateral motor ve duyu kaybı, gözlerin lezyon tarafına deviasyonu, hemianopsi, dominant hemisfer lezyonunda global afazi, dominant olmayan hemisfer lezyonunda kontralateral ihmal belirtileri, dominant hemisferdeki üst dal oklüzyonunda Broca afazisi, alt dal oklüzyonunda Wernicke afazisi görülmektedir (Frizzell, 2005, Kim and Caplan, 2016, Nogles and Galuska, 2020, Pare and Kahn, 2012).

2.1.6.3. Anterior serebral arter sendromları

ACA bölgesindeki enfaktlar nadir görülmektedir ve tüm inmelerin yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır (Kim and Caplan, 2016). ACA; frontal ve parietal lobların medial bölgeleri, kaudat nükleus ve anterior internal kapsülün kanlanmasını sağlamaktadır. Kardiyak emboli veya proksimal İKA kaynaklı emboli ve ACA aterosklerozu; ACA oklüzyonunun en önemli nedenleridir (Wong, Caplan and Kim, 2016). ACA kaynaklı inme kliniği, ACA'nın kendisinin veya dallarının tutulumuna ve enfarktüs boyutuna göre değişiklik göstermektedir (Matos Casano, Tadi and Ciofoaia, 2020). Kontralateral alt ekstremit motor kaybı en karakteristik klinik bulgularındandır ve küçük lezyonlarda izole olarak görülebilmektedir. Duyu kaybı genellikle daha az şiddetlidir ve çoğunlukla paretik ekstremitde gözlenmektedir. Ayrıca hipobuli, akinetik mutizm, apati, üriner inkontinans, apraksi, transkortikal motor afazi, kontralateral yakalama ve emme refleksi izlenebilen diğer klinik bulgulardandır (Kim and Caplan, 2016).

2.1.6.4. Posterior serebral arter sendromları

PCA bölgesindeki enfaktlar tüm iskemik inmelerinin yaklaşık %5-10'unu oluşturmaktadır. PCA; orta beyin, üst beyin sapı, oksipital lob, inferomedial temporal lob ve talamusun büyük bir bölümünün kanlanmasını sağlamaktadır (Kuybu, Tadi and Dossani, 2020). Kardiyak emboli, vertebrobasiller kaynaklı emboli ve nadir olarak PCA aterosklerozu; PCA

oklüzyonunun en önemli nedenleridir (Cereda and Carrera, 2012). PCA enfarktında klinik, oklüzyonun yerine ve şiddetine göre değişebilmekle birlikte kontralateral homonim hemianopsi, kortikal körlük, prosopagnozi, agrafisiz aleksi, hafıza bozuklukları, santral ağrı, kontralateral duyu kaybı, davranış bozuklukları gibi bulgular görülebilmektedir (Kuybu, Tadi and Dossani, 2020).

2.1.6.5. Vertebrobaziller sendromlar

Vertebrobaziller sendromlar, tüm inmelerin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır (Carvalho and Cruz, 2020). Vertebrobaziller arter; beyin sapı, serebellum, talamus, oksipital ve temporal lob gibi beynin posterior kanlanmasını sağlamaktadır ve geniş bir bölgenin kanlanmasını sağlaması sebebiyle çok çeşitli klinik bulgular gösterebilmektedir (Markus, van der Worp and Rothwell, 2013). Vertigo, dizartri, nistagmus, tek taraflı hipotoni, gövde ve / veya ekstremitate ataksisi, osilopsi veya kraniyal sinir felçleri; vertebrobaziller sistem enfarktını düşündüren başlıca klinik bulgulardır (Alwood and Dossani, 2020).

2.1.6.6. Laküner sendromlar

Laküner enfaktlar, iskemik inmelerin yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır. Laküner enfaktlara, serebral damarların küçük derin penetran dallarının tıkanması neden olur. Patogenezinde en sık olarak arteriyel hipertansiyon ve serebral arterlerin stenotik aterosklerozunun neden olduğu serebral mikroanjiyopati ile ilişkilidir ve talamus, bazal ganglia, pons, internal kapsülde yaygın olarak görülmektedir (Maksimova and Gulevskaya, 2019, Gore, Bansal and Asuncion, 2020). En sık kontralateral saf motor hemiparezi olmak üzere ataksik hemiparezi, dizartri-beceriksiz el, saf duysal veya sensorimotor inme şeklinde çeşitli klinik sendromlar görülebilmektedir (Gore, Bansal and Asuncion, 2020).

2.1.7. İnme tanısı

İnme tanısının doğru ve hızlı bir şekilde konulması, mortalite ve morbiditeyi azaltmak ve nükslerin önlenmesi açısından oldukça önemlidir. İnme tanısı alan hastalarda etiyoloji ve anatomik lokalizasyonun saptanması; tedavi, prognoz ve rehabilitasyon hedeflerinin belirlenmesine yardımcı olmaktadır.

İlk değerlendirmede öykü ve fizik muayene ile birlikte hızla uygulanabilen Face Arm and Speech Test (FAST), Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) gibi inme tarama testleri kullanılabilir. İnme tanısının saptanması ilk saatlerde daha zordur, özellikle başlangıç belirsiz olduğunda, atipik bulgular varlığında veya hasta ajite ise tanı koymak daha da zorlaşmaktadır. Bir taraf vücut yarısında güçsüzlük, uyuşma, konuşma bozukluğu ve görme bozukluğu en sık görülen klinik semptomlardır ve inme tanısını düşündürmelidir (Hankey, 2017). Nöbet, konversiyon veya somatoform bozukluklar, migren ve hipoglisemi inme benzeri belirti veren en sık karşılaşılan durumlardır (Yew and Cheng, 2015).

Tanı ve ayırıcı tanı yapılması ve tedavi planlanması açısından etkili ve standardize edilmiş beyin ve nörovasküler görüntüleme teknikleri gerekmektedir. Görüntülemenin en önemli amacı, iskemik olmayan beyin lezyonlarını ekarte etmek ve iskemik ve hemorajik inmenin ayırt edilmesini sağlamaktır (Yew and Cheng, 2015).

Kontrastsız BT, ilk olarak yapılması gereken başlangıç görüntüleme yöntemidir. Bu durumun sebepleri: yaygın olması, hızlı bir şekilde ulaşılabilmesi ve akut intrakraniyal kanamayı ekarte etmede yüksek sensitiviteye sahip olmasıdır. Akut gelişen fokal iskemi, küçük boyutlu iskemi ve posterior fossada gelişen iskemide ise sensitivitesi sınırlı kalmaktadır (Hankey and Blacker, 2015). Akut inme sendromlarının etiyolojisinin belirlenmesi ve ayrıca hemorajik inmede kanama kaynağını saptamak için kontrastsız BT'yi takiben BT anjiyografi önerilmektedir (Musuka et al., 2015).

Difüzyon ağırlıklı MRI, özellikle semptom başlangıcından sonra 12 saat içinde başvuran hastalarda akut serebral iskemiyi saptamada BT taramasından daha sensitiftir (Hankey and Blacker, 2015). Gradyan-eko T2-ağırlıklı MRI, önceki kanamalar için daha sensitiftir ve akut hemoraji için BT kadar yüksek sensitiviteye sahiptir (Hankey, 2017).

Serebrospinal sıvı analizi, hastada subaraknoid kanama düşünülüyorsa ve BT taraması tanısal değilse yapılmaktadır (Hankey and Blacker, 2015).

2.1.8. İnme ile ilişkili nörolojik bozukluklar

2.1.8.1. Motor bozukluklar

İnme sonrası en sık görülen problemlerden biri motor beceri bozukluklarıdır (Aqueveque et al., 2017). İnme geçiren hastaların %80'inde kalıcı motor bozukluklar gözlenmektedir (Maceira-Elvira et al., 2019). Kas kuvveti kaybı, tonus bozuklukları, koordinasyon ve denge bozuklukları inme sonrası görülebilmektedir. Motor becerilerde bozulma ve kas kuvveti kaybı, fonksiyonel kapasite ve günlük yaşam aktivitelerinde etkilenmelere sebep olarak bireyin yaşam kalitesini oldukça etkilemektedir. (Kristensen, Stenager and Dalgas, 2017). İnme sonrası motor iyileşme düzeyinin sınıflandırılması ve takibi için inmeye özgü olan ve yaygın olarak kullanılan Brunnstrom Motor Evreleme sisteminden yararlanılmaktadır (Pandian and Arya, 2014). Bu evreleme sistemi istemli hareket, spastisite ve sinerjiinin derecesine dayanmaktadır (Naghdi et al., 2010). Motor kontrolü ve fonksiyonel durumu olumsuz etkileyen spastisiteyi değerlendirilmek amacıyla, Modifiye Asworth Skalası kullanılmaktadır (Hattem et al., 2016).

2.1.8.2. Duyusal bozukluklar

İnme geçiren hastalarda duyuusal bozukluklar genellikle görülmektedir ve bu bozukluklar fonksiyonel durum ve motor iyileşmeyi de etkilemektedir (Bolognini, Russo and Edwards, 2016). Bozulmuş dokunma duyusu, propriyosepsiyon, vibrasyon, iki nokta

diskriminasyonu, akinestezi ve asteregnosi inmede en sık görülen duyuusal bozukluklardır (Connell, Lincoln and Radford, 2008). Duyusal bozuklukları değerlendirmek için Erasmus-modifiye Nottingham Duyu Değerlendirme ölçeği (Erasmus-modified Nottingham Sensory Assessment) veya Rivermead Somatosensoriyel Performans Değerlendirme Ölçeği (Rivermead assessment of somatosensory performance) gibi ölçekler kullanılabilmektedir. Bu ölçekler ile hafif dokunma, basınç, ağrı, ısı, taktil lokalizasyon, propriosepsiyon, iki nokta diskriminasyonu, stereognosi değerlendirilmektedir (Kessner, Bingel and Thomalla, 2016).

2.1.8.3. Denge ve postür bozuklukları

Denge ve postural stabilite, lökomotor sistemin en iyi şekilde çalışması ve günlük yaşam aktivitelerinin devamı için önemlidir (Blum and Korner-Bitensky, 2008). Dengenin korunmasında normal kognitif ve serebellar fonksiyonun yanı sıra motor ve duyuusal geribildirimler, görsel, vestibüler ve propriyosepsiyon uyarılarından ulaşan duyuusal bilgiler gerekmektedir. İnme sonrası gelişen kas güçsüzlüğü ve bozulmuş motor kontrol, spastisite, yük vermedeki asimetri ve bozulmuş propriyosepsiyon gibi durumlar denge kontrolünü bozmaktadır (Kim, Park and Lee, 2015). Statik ve dinamik dengenin bozulması inme sonrası düşmelere sebep olan majör risk faktörlerindendir (Chen et al., 2016). Dengeyi kantitatif olarak değerlendirmek amacıyla Berg Denge Ölçeği kullanılmaktadır (Blum and Korner-Bitensky, 2008).

2.1.8.4. Bilişsel bozukluklar

İnme sonrasındaki 3 yıl içerisinde, hastaların yaklaşık %39'unda bilişsel bozukluklar saptanmaktadır. Bilişsel becerilerde bozulmanın ise fonksiyonel performansı önemli derecede etkilediği görülmektedir. Günlük yaşam aktivitelerini (yemek yeme, giyinme ve tuvalet vs.) ve sosyal etkinlikler üzerinden kişilerin bağımsızlığını azaltmaktadır (Hoffmann et al., 2010). İnme sonrası görülebilen bilişsel bozukluklar dikkat, algılama, hafıza ve soyut düşünme bozuklukları yanında ihmal ve apraksi gibi durumlardır (Cumming, Marshall and Lazar, 2013).

Vasküler bilişsel bozukluk veya vasküler demans olarak adlandırılan durum iskemik inme sonrası hastaların yaklaşık %30'unda saptanmaktadır (Kalaria, Akinyemi and Ihara, 2016). Kısa Mental Durum Testi (Mini Mental State Examination (MMSE)) en yaygın olarak kullanılan bilişsel durum tarama testidir. Bu test ile oryantasyon, bellek, dikkat, hesaplama, dil ve görsel yapı becerileri değerlendirilmektedir (Lorentz, Scanlan and Borson, 2002).

2.1.8.5. İletişim bozuklukları

İnme sonrasında lezyon yeri ve boyutuna göre çeşitli derecelerde dil ve konuşma bozuklukları görülmektedir ve bu durum iletişimde ve hastanın yaşam kalitesinde bozulmaya neden olmaktadır (Flamand-Roze et al., 2011). İnme sonrası en sık görülen konuşma bozuklukları afazi, agrafi, aleksi, ve akalkulidir (Sinanovic et al., 2011). İnme geçiren hastaların yaklaşık %40'ında afazi görülmektedir ve kişinin sözel ifadesi, işitsel anlaması ve okuma-yazması etkilenmektedir (Rohde et al., 2018). Konuşmanın motor üretiminde meydana gelen bozukluklar ile de dizatri ve konuşma apraksisi görülebilmektedir (O'Sullivan, Brownsett and Copland, 2019). Dil özelliklerinin değerlendirilmesi amacıyla Frenchay Afazi Tarama Testi ve Gülhane Afazi Testi gibi ölçekler kullanılabilmektedir (Toğram, Çıkan and Duru, 2013).

2.1.8.6. Görsel bozukluklar

İnme geçiren hastaların %30-85'inde görme bozuklukları görülmektedir (Khan, Leung and Jay, 2008). İnme sonrası gelişen görme bozuklukları, bağımsızlığı azaltarak ve depresyona sebep olarak kişinin yaşam kalitesini azaltmaktadır (Pula and Yuen, 2017). İnme ile ilişkili görsel değişiklikler duysal (görme alanı defektleri veya görme keskinliğinde bozulma), motor (ekstraoküler kaslarda dismotilite) veya algısal olarak görülebilmektedir (Khan, Leung and Jay, 2008).

2.1.8.7. Yutma bozuklukları

Disfaji, inme sonrasında görülen yaygın bozukluklardandır ve spontan olarak düzelebilmesine rağmen inme sonrası altıncı ayda hastaların %11-50'sinde devam etmektedir. Disfaji ile aspirasyona bağlı olarak pnömoni ve tekrarlayan öksürük görülebilmektedir. Ayrıca diyet ve sıvı alımındaki değişiklikler sonucu malnutrisyon izlenebilmektedir (Cohen et al., 2016). Tanı amacıyla hasta başı yutma değerlendirmesi, videofloroskopi veya fiberoptik endoskopi kullanılmaktadır (Eltringham et al., 2020).

2.1.9. İnme komplikasyonları

İnme sonrasında birçok komplikasyon gelişebilmektedir ve bu komplikasyonlar, rehabilitasyon hedeflerine ulaşmada gecikmeye, hastanede kalış süresinde uzamaya veya mortaliteye sebep olabilmektedir (Davenport et al., 1996). İnmeden sonra, birkaç gün içindeki ölümlerin genellikle beyin hasarının doğrudan sonucuna bağlanmasına rağmen, sonraki haftalarda meydana gelen ölümlerin temelde enfeksiyon, venöz tromboembolizm veya kalp hastalığı gibi önlenabilir komplikasyonlara bağlı olduğu saptanmaktadır (Davenport et al., 1996).

İnme sonrası görülebilen komplikasyonlar şunlardır (Langhorne et al., 2000, Davenport et al., 1996, Doshi et al., 2003):

- Tekrarlayan inme
- Epileptik nöbet
- Üriner sistem sorunları (idrar yolu enfeksiyonu, hematüri, idrar retansiyonu)
- Solunum yolu enfeksiyonları
- Bası yarası
- Düşme
- Kemik mineral dansitesinde azalma, kırık

- Derin ven trombozu
- Pulmoner emboli
- Ekstremit ve eklem ağrısı (ağrılı omuz, omuz-el sendromu, omuz subluksasyonu, kalça ağrısı/kırığı)
- Depresyon, emosyonel değışiklikler, anksiyete, konfüzyon
- Kardiyovasküler komplikasyonlar (hipertansiyon, hipotansiyon, kardiyak aritmi, kalp yetmezliğı, miyokard enfarktüsü)
- Gastrointestinal sistem sorunları (konstipasyon, diyare, kusma, gastrointestinal hemoraji, intestinal obstrüksiyon)
- Pre-renal yetmezlik
- Trombositopeni
- Pelvik inflamatuvar hastalık
- Yara yeri enfeksiyonu
- Döküntü

2.1.10. İnme tedavisi

Akut inme, geçen her dakikanın önemli olduğı tıbbi acil durumlardan biridir. Hızlı tanı ve reperfüzyon tedavileri için optimal adayların seçimi, akut tedavi değlendirmesinin temelidir. İnme değlendirilmesinde ilk amaç hastanın vital bulgularının monitorize edilmesi, solunum ve hemodinamik stabilitenin sağlanmasıdır (Morotti, Poli and Costa, 2019). Aynı zamanda reperfüzyonun en hızlı şekilde sağlanması nörolojik hasarı sınırlandırmak veya geri döndürmek ve sekonder komplikasyonları önlemek açısından oldukça önemlidir (Rabinstein, 2017).

Akut iskemik inmede, doğru seçilen hastalarda uygulanan intravenöz rekombinan doku plazminojen aktivatörü (rtPA) ve mekanik trombektomi güvenli ve etkinliğı kanıtlanmış

reperfüzyon yöntemleridir (Rabinstein, 2017). Herhangi bir kontrendikasyonu olmayan ve endikasyonu olan hastalarda ilk 4,5 saat içinde uygulanan rtPA tedavisinin etkili olduğu görülmektedir. rtPA tedavisinin en ciddi komplikasyonu sıklıkla ilk 12 saatte ortaya çıkan semptomatik intrakranial hemorajidir ve sıklığı yaş, inmenin şiddeti, kan basıncında artış ve eşlik eden antiplatelet tedavi ile ilişkilidir (Morotti, Poli and Costa, 2019). Akut iskemik inme hastalarında erken başlanan aspirin tedavisinin ilk 6 ay içinde tekrarlayan inme ve ölüm oranlarını düşürdüğü gösterilmektedir. Anjiyografide kanıtlanmış bir oklüzyon olduğunda, mekanik embolektomi (intraarteriyel pıhtının endovasküler geri kazanımı) veya doğrudan intraarteriyel tromboliz verilmesi, akut iskemik inmede reperfüzyonu sağlayan diğer tedavi yöntemlerindendir (Mair and Wardlaw, 2014). Karotis arter endarterektomisi, orta veya şiddetli semptomatik ekstrakraniyal karotis stenozu olan hastalarda medikal tedaviden üstündür ve semptom başlangıcından itibaren 2 hafta içinde uygulanırsa fayda görülmektedir (Morotti, Poli and Costa, 2019).

Hemorajik inme tedavisi, anevrizma gibi belirli bir altta yatan neden olmadıkça öncelikle destekleyicidir (Mair and Wardlaw, 2014). Akut intraserebral hemorajide, kanamayı sınırlandırmak ve ikincil beyin hasarını en aza indirmek en önemli akut tedavi amaçlarıdır. Akut tedavinin temelinde kan basıncının düşürülmesi ve koagülopatinin tersine çevrilmesi bulunmaktadır, cerrahi tedavi ise hastaların küçük bir kısmında uygun görülmektedir (Morotti, Poli and Costa, 2019).

2.1.11. İnme rehabilitasyonu

İnme rehabilitasyonu bir süreçtir ve genel olarak özürlülüğü azaltmak ve günlük yaşam aktivitelerine katılımı teşvik etmek temelinde ilerlemektedir. Rehabilitasyonun amaçları, kişinin herhangi bir fonksiyonunun bozulmasını önlemek, fonksiyonu iyileştirmek ve mümkün olan en yüksek düzeyde fiziksel, psikolojik, sosyal, ekonomik bağımsızlık elde etmeyi sağlamaktır.

İnme sonrası iyileşme esas olarak üç yolla sağlanmaktadır. Bu yollar; adaptasyon, rejenerasyon ve nöroplastisitedir ve etkili rehabilitasyon teknikleri bu yollardan en az biri üzerinden gerçekleşmektedir. Majör rehabilitasyon yaklaşımları: hasarlı beyin fonksiyonunu olabildiğince eski haline getirmeyi amaçlayan *restorasyon*, bozukluğu değiştirmeden davranışsal fonksiyon uyarlanmasını veya reorganizasyonu amaçlayan *kompanseasyon* ve günlük yaşam aktivitelerini teşvik etmek için çevresel ortamı düzenlemeyi amaçlayan *modifikasyondur* (Belagaje, 2017).

İnme sonrası rehabilitasyona başlamak için en uygun zaman konusu belirsizliğini sürdürmektedir. Özellikle trombolitik tedavi gören veya endovasküler arteriyel reperfüzyon yapılan hastalarda en az 24 saat immobilizasyon önerilmektedir. Genel olarak kabul gören uygulama ilk 48 saat içinde rehabilitasyon açısından hastanın ilk değerlendirilmesinin yapılması olarak görülmektedir (Belagaje, 2017). Sonuç olarak inme sonrası ilk birkaç gün içinde hasta stabil hale geldiğinde, kognitif ve fonksiyonel durumunun değerlendirilmesi ve komorbiditelerinin tanımlanması; kişiselleştirilmiş rehabilitasyon planını oluşturmak için esastır (Hebert et al., 2016).

Akut dönem inme rehabilitasyonunun temel amaçları komplikasyonları önlemek, vücut farkındalığını sağlamak ve hastayı olabildiğince hızlı mobilize etmektir.

İnme sonrası hemiparezi, duyuşal değişiklikler ve bilinç düzeyinin değişiklikleri; eklem ve kas kontraktürleri ve cilt bozuklukları riskini arttırmaktadır. Ayrıca ileri yaş, inkontinans ve dolaşım bozukluğu bası ülserleri riski ile ilişkilidir. Bu nedenle belirli aralıklarla cilt muayenesi yapılmalıdır. Sürtünmeyi ve basıncı en aza indirmek, özel şiltelerin kullanımı, iyi hijyen, aşırı nemden kaçınmak, yeterli beslenme ve düzenli olarak pozisyonlama tavsiye edilmektedir (Miller et al., 2010).

Hastaların yaklaşık %60'ında ilk yıl içinde en sık el bileğinde olmak üzere kontraktürler gelişebilmektedir. Kontraktürler, ilk 4 ay içindeki spastisite varlığı ile de ilişkilidir. Bu

kontraktürler, ağrı ve kişisel bakımda zorlanmaya neden olmaktadır. Kontraktürleri önlemek için düzenli pozisyonlama yapılmalı ve germe teknikleri uygulanmalıdır. Uygun görülen hastalarda atel kullanımı, botulinum toksin enjeksiyonu veya cerrahi müdahale uygulanmaktadır (Winstein et al., 2016).

Ekstremitte immobilitesi ve azalmış aktivite seviyesi ile derin venöz trombozu ve pulmoner emboli riski oluşmaktadır. Derin venöz trombozu ve pulmoner embolinin önlenmesi için inme tipine ve trombolitik tedavi kullanımına göre profilaktik tedavi başlatılmalıdır. Optimal tedavi süresi belirsiz olmakla birlikte rehabilitasyon süresince veya mobilite sağlanana kadar kullanılabilir. Hastanın risk durumu değerlendirilerek profilaktik doz subkutan heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı veya aralıklı pnömotik kompresyon cihazı önerilmektedir (Lansberg et al., 2012).

İleri yaş, kognitif ve motor bozukluklar sonucu fekal ve/veya üriner inkontinas görülebilmektedir. Cilt bozuklukları, sosyal zorluk ve bakım yüküne sebebiyet vermesi nedeniyle bağırsak ve mesane yönetimi, rehabilitasyon sürecinin önemli bir parçasıdır. Öncelikle hastanın mesane ve bağırsak fonksiyonunun değerlendirilmesi yapılmalı ve tercihen medikal olmayan tedaviler olmak üzere uygun tedavi seçenekleri planlanmalıdır. Hasta ve yakınlarına pelvik taban egzersizleri ve bağırsak bakımı ve eğitimi verilmelidir (Winstein et al., 2016).

Motor ve duysal bozuklukların rehabilitasyonuna, konvansiyonel tedavi yöntemlerinin ilk basamağı olan terapötik egzersizlerle başlanmalıdır. Doğru pozisyonlama, pasif ve aktif eklem hareket açıklığı egzersizleri, germe egzersizleri, mobilizasyon ve denge egzersizleri ve gerekirse statik ortezleme uygulanmalıdır. Rehabilitasyon yaklaşımlarının ikinci ayağı olarak nörofizyolojik tedavi yöntemleri ile birlikte sürece devam edilmelidir. Brunnstrom Hareket Terapisi, Bobath yöntemi ve Proprioseptif Nöromusküler Fasilitasyon en sık uygulanan nörofizyolojik tedavi yöntemleridir (Chen and Shaw, 2014).

Nöroplastisite ve reorganizasyon kavramları ve ilgili klinik çalışmalar ve fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin ortaya çıkması ile fonksiyonel hareket temelli girişimler de rehabilitasyon uygulamaları arasındaki yerini almıştır. Elektrik stimülasyonu (transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu, nöromusküler elektrik stimülasyonu, fonksiyonel elektrik stimülasyonu), elektromyografik biyogeribildirim, transkranial stimülasyon, robotik destekli sistemler, zorunlu kullanım hareket terapisi, kısmi vücut ağırlığı destekli koşu bandı eğitimi, ayna tedavisi, sanal gerçeklik ve termal stimülasyon dahil olmak üzere geliştirilen çok sayıda strateji rehabilitasyon programlarına dahil edilmiştir (Pollock et al., 2014, Chen and Shaw, 2014).

2.1.12. İnmede prognostik faktörler ve iyileşme

İnme sonrasında iyileşme özellikleri zamana göre farklılıklar göstermektedir. Serebral iskeminin başlamasından sonraki saatler içinde dendritik büyüme, aksonal filizlenme ve yeni sinapsların oluşumu ile bir dizi plastisite mekanizmaları başlamaktadır. İlk birkaç hafta en önemli spontan iyileşme ve gelişme zamanı iken bu durum 3 ay sonunda genellikle bir plato oluşturur ve 6 ayın sonunda spontan iyileşme sınırlı kalmaktadır. Sonuç olarak inme sonrası işlevsel iyileşme, aşamalı ve doğrusal olmayan bir süreç olduğundan; iyileşme potansiyelini tanımlamak amacıyla bu aşamaların sınıflandırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Stroke Roundtable Konsorsiyumu tarafından ilk 24 saati hiperakut faz, ilk 7 günü akut faz, ilk 3 ayı erken subakut faz, 4-6 ayları geç subakut faz ve 6 aydan itibaren kronik faz olarak olarak tanımlanması önerilmektedir (Grefkes and Fink, 2020).

İnme sonrası motor iyileşme, patofizyolojik, genetik, sosyodemografik ve terapötik faktörler arasındaki etkileşimin belirlediği kompleks, dinamik ve multifaktöriyel bir süreçtir. Bu nedenle nörobiyolojinin ve farklı iyileşme profillerinin nedenlerinin daha iyi anlaşılması, inmeden sonra fonksiyonel sonucu iyileştirmek amacıyla planlanan rehabilitasyon stratejilerini ve tedavi rejimlerini tasarlamak için esastır. Klinik faktörler (inme başlangıcındaki şiddeti,

komorbiditeler, inme sonrası depresyon ve rehabilitasyon terapötikleri), sosyo-demografik faktörler (cinsiyet, yaş, ırk, sosyo-ekonomik durum ve diğerleri) ve genetik faktörler motor iyileşmeyi etkileyen ana faktörlerdir (Alawieh, Zhao and Feng, 2018).

İnme tipi: Hemorajik inmede, başlangıçta daha fazla fonksiyonel bozukluk eğilimi olmasına rağmen benzer şiddette iskemik inme geçiren hastalara göre daha belirgin ve daha hızlı iyileşme görülmektedir (Kelly et al., 2003).

İnme şiddeti: Başlangıçtaki hasarın boyutu ve derecesi kronik dönemdeki motor iyileşmenin en önemli belirleyicisidir (Prabhakaran et al., 2008). Ayrıca şiddetli inme sonrası birinci haftadaki iyileşme düzeyi ile prognoz arasında ilişki olduğu görülmüştür (Jorgensen et al., 1999). İnme sonrası iyileşmenin, başlangıçtaki motor defisitlerin ciddiyeti ile öngörülebilir olduğu düşünülse de afazi, ihmal veya apraksi nedeniyle ilk motor değerlendirme geçersiz olabilmektedir (Hendricks et al., 2002).

Depresyon: İnme sonrasında hastalarda gelişen depresyon, rehabilitasyon ve iyileşme sürecini engellemekte ve yaşam kalitesini azaltmaktadır. İnmeden hemen sonra antidepresan kullanımının, motor ve bilişsel iyileşmeyi artırabildiği görülmüştür (Alawieh, Zhao and Feng, 2018).

Komorbiditeler: İnme sonrası komplikasyonların gelişmesi ve eşlik eden hastalıkların (özellikle kontrolsüz diyabet hastalığı ve şiddetli periventriküler beyaz cevher hastalığı) bulunması, prognozu olumsuz etkilemektedir (Alawieh, Zhao and Feng, 2018).

Rehabilitasyon tedavileri: Uygulanan rehabilitasyon yöntemlerinin türü, zamanlaması ve dozu iyileşmeyi etkilemektedir (Langhorne, Coupar and Pollock, 2009).

Yaş: İleri yaş, prognozu olumsuz etkileyen en önemli faktörlerdendir (Kelly-Hayes et al., 2003). Hasta yaşındaki her 10 yıllık düşüş, klinik kötü sonuçlarda %50'lik bir azalma sağlamaktadır (Jorgensen et al., 1999).

Cinsiyet: Kadınlarda özürlülük oranı daha yüksektir ve tam fonksiyonel bağımsızlığa ulaşma olasılığı erkeklere oranla daha düşüktür. Bu durumun nedeni tam olarak aydınlatılamamış olsa da kadınlarda, prognozu olumsuz etkileyen depresif belirtiler ve yorgunluğun daha fazla görülmesinden dolayı olabileceği düşünülmektedir (Alawieh, Zhao and Feng, 2018).

İrk: Siyah ırkta; inme insidansı, inmeye bağlı mortalite ve tekrarlayan inme daha sık görülmektedir. Bununla birlikte başlangıçtaki inme şiddeti ve komorbiditelerdeki ırksal farklılık veya akut dönemde tedaviye daha düşük erişim olanağı prognoz üzerindeki ırk etkisinin nedenleri olarak düşünülmektedir (Stansbury et al., 2005).

Sosyoekonomik faktörler, eğitim seviyesi, ekonomik gelir, sağlık sigortası durumunda yetersizlik ve aynı zamanda bu durumlarla ilişkili artmış komorbidite ve inme risk faktörlerine sahip olma olasılığı prognozu olumsuz yönde etkilemektedir (Alawieh, Zhao and Feng, 2018).

Genetik faktörler, bakıcı desteği, medeni durum, hastalık farkındalığı gibi durumların da prognoz üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir (Alawieh, Zhao and Feng, 2018).

2.2. OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres, "Redoks sinyal yollarında veya redoks kontrol mekanizmalarında bozulma ve/veya moleküler hasara yol açan, oksidanlar ve antioksidanlar arasında oksidanlar lehine bir dengesizlik " olarak tanımlanmaktadır (Sies, 2015, Sies, 1997).

2.2.1. Serbest radikaller ve oksidan moleküller

Atomların elektronları yörüngelerde eşleşmiş çiftler halinde bulunur. Bu durum atom ve moleküllerin kararlı olmalarını sağlar. Dış yörüngelerinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron bulundurduğu için aşırı reaktif özellik gösteren kararsız yapıdaki atom veya moleküllere serbest radikal ismi verilir (Liguori et al., 2018). Atomik hidrojen ($H^{\bullet}$) ve atomik sodyum ($Na^{\bullet}$) gibi radikallerin yanında, süperoksit ($O_2^{\bullet-}$), hidroksil ($OH^{\bullet}$), peroksil ($ROO^{\bullet}$),

lipit peroksil ($\text{LOO}^\bullet$) ve alkoksil ($\text{RO}^\bullet$) radikalleri gibi oksijen kaynaklı reaktif oksijen türleri (ROS), nitrik oksit ($\text{NO}^\bullet$) ve nitrojen dioksit ($\text{NO}_2^\bullet$) gibi nitrojen kaynaklı ise reaktif nitrojen türleri (RNS), triklorometil ($\text{CCl}_3^\bullet$) gibi karbon merkezli radikaller, karbonil merkezli radikaller (metil glioksal, glioksal vb.) ve tiyil ($\text{RS}^\bullet$) gibi sülfür merkezli radikaller örnek olarak gösterilebilir (Semchyshyn and Lozinska, 2012, Halliwell, 2007). Bazı oksidan moleküller son yörüngelerinde eşleşmemiş elektron bulundurmamaları için serbest radikal olarak isimlendirilememektedir. Ancak bu moleküller kolaylıkla serbest radikal oluşturabilmeleri nedeniyle serbest olmayan radikaller veya oksidan maddeler olarak isimlendirilmektedir (Pham-Huy, He and Pham-Huy, 2008). Serbest olmayan radikallere hidrojen peroksit (H_2O_2), hipokloröz asit (HOCl), ozon (O_3), singlet oksijen ($^1\text{O}_2$), peroksinitrit (ONOO^-), nitroz asit (HNO_2), dinitrojen trioksit (N_2O_3), lipit hidroperoksit (LOOH) örnek olarak gösterilebilir (Genestra, 2007, Phaniendra, Jestadi and Periyasamy, 2015). Serbest radikaller ve serbest olmayan radikallerin bazıları Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Serbest radikaller ve serbest olmayan radikaller

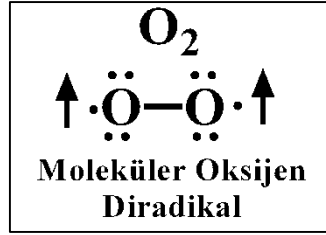
Serbest radikaller		
Reaktif Oksijen Türleri (ROS)	Reaktif Nitrojen Türleri (RNS)	Diğerleri
Süperoksit ($\text{O}_2^{\bullet-}$)	Nitrik oksit ($\text{NO}^\bullet$)	Karbon merkezli ($\text{CCl}_3^\bullet$)
Hidroksil ($\text{OH}^\bullet$)	Nitrojen dioksit ($\text{NO}_2^\bullet$)	Tiyil radikali ($\text{RS}^\bullet$)
Peroksil ($\text{ROO}^\bullet$)	Radikal olmayanlar	Atomik hidrojen ($\text{H}^\bullet$)
Alkoksil ($\text{RO}^\bullet$)		Atomik sodyum ($\text{Na}^\bullet$)
Hidroperoksil ($\text{HO}_2^\bullet$)		
Lipid peroksil ($\text{LOO}^\bullet$)		
Serbest olmayan radikaller		
Oksijen kaynaklı	Nitrojen kaynaklı	
Hidrojen peroksit (H_2O_2)	Nitröz asit (HNO_2)	
Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$)	Peroksinitrit (ONOO^-)	
Ozon (O_3)	dinitrojen trioksit (N_2O_3)	
Lipid hidroperoksit (LOOH)	Nitril klorür (NO_2Cl)	
Hipokloröz asit (HOCl)	Nitröz oksit (N_2O)	
Hipobromik Asit (HOBr)	nitrosonyum katyonu (NO^+)	
Organik peroksit (ROOH)	Nitroksil anyonu (NO^-)	

2.2.2. Serbest radikaller ve oksidan moleküllerin üretimi

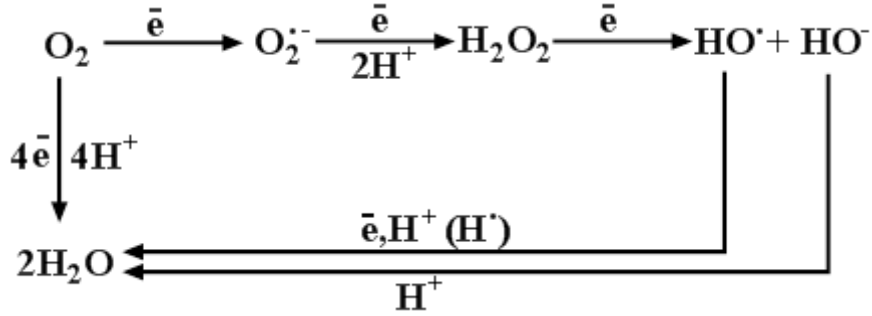
Organizmada sürekli olarak en sık elektron transferi sonucu serbest radikaller oluşmaktadır (Halliwell and Gutteridge, 2015). Serbest radikaller; endojen kaynaklı indirgenme-yükseltgenme (redoks) tepkimelerinde; mitokondrilerde solunum zincirinde, hücre zarlarında prostaglandin sentezinde, sitokrom P450 sistemi ile detoksifikasyon sırasında, aktif lökositlerde, iskemi-reperfüzyon hasarında, aşırı egzersiz, inflamasyon, enfeksiyon, kanser, yaşlanma, mental stres durumlarında ve normal metabolizma sırasında enzimatik veya non enzimatik olarak üretilirler (Halliwell and Gutteridge, 2015, Genestra, 2007, Lobo et al., 2010, Phaniendra, Jestadi and Periyasamy, 2015). Ayrıca bu radikaller ultraviyole ışınları, hava kirliliği, sigara dumanı, parasetamol, nitrofurantoin gibi ilaç kullanımı gibi çevresel faktörlerin etkisiyle eksojen kaynaklı olarak da oluşabilirler (Phaniendra, Jestadi and Periyasamy, 2015, Trachootham et al., 2008). Radikaller, radikal olmayan moleküller ile reaksiyona girdiğinde serbest radikal zincir reaksiyonlarının başlatılması şeklinde yeni radikaller oluşur (Comporti, 1985, Phaniendra, Jestadi and Periyasamy, 2015).

İki eşleşmemiş elektrona sahip olduğu için bir diradikal olan oksijen molekülü (O_2) aerobik canlılarda son elektron alıcısı olarak görev yaptığı için hayati öneme sahiptir (Şekil 2.1). Normalde vücuda alınan O_2 molekülü tek elektron alarak süperoksit anyon radikaline ($O_2^{\bullet-}$) indirgenir ve bunu iki proton kabulü ve bir elektron indirgenmesi ile hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşumu izler. Sonrasında hidrojen peroksit (H_2O_2) bir elektron daha alarak hidroksil anyonuna (OH^-) ve hidroksil radikaline ($HO^{\bullet}$) dönüşür. Son olarak hidroksil radikali ($HO^{\bullet}$) bir elektron ve proton alarak suya dönüşür (Ott et al., 2007, Skulachev, 2012, Turrens, 2003, Naqui, Chance and Cadenas, 1986) (Şekil 2.2). Normalde O_2 molekülü bu 4 basamaklı elektron indirgenme süreçlerini tamamlar ancak vücuda alınan toplam oksijenin %1-3'ü ROS'a dönmetedir (Sohal and Weindruch, 1996, Gulcin, 2012). Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz (NADPH) oksidaz, Nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) oksidaz

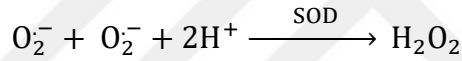
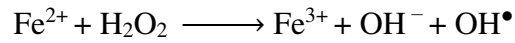
peroksidaz, ksantin oksidaz gibi enzimatik yollarla süperoksit anyon radikali ($O_2^{\bullet-}$) oluşur (Valko et al., 2007, Halliwell, 2007). Süperoksit anyon radikali ($O_2^{\bullet-}$) bir radikal olmasının yanında diğer ROS/RNS türlerini ve radikal olmayan oksidan moleküllerin oluşum kaskadını başlatması nedeniyle oksijen toksisitesinin ana nedenidir (Grisham, 1992, Zhang et al., 1990). Süperoksit anyon radikali ($O_2^{\bullet-}$) spontan veya süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile hidrojen peroksit (H_2O_2) dönüşümü dismutasyon olarak isimlendirilir (Miller, 2012) (Şekil 2.3). H_2O_2 'nin serbest radikal olmamasına rağmen demir gibi metal iyonlarının varlığında Fenton reaksiyonu ile hidroksil radikale ($HO^{\bullet}$) ve yüksek oksidan özellikli demir radikallerine (Winterbourn, 1995, He et al., 2016, Pham et al., 2009) (Şekil 2.4) veya Haber Weiss reaksiyonu ile direkt süperoksit anyon radikali ($O_2^{\bullet-}$) ile reaksiyona girerek hidroksil radikali ($HO^{\bullet}$) oluşturması (Kehrer, 2000, Chance, Sies and Boveris, 1979) (Şekil 2.5) nedeniyle radikal olarak değerlendirilmektedir. Hidroksil radikali ($HO^{\bullet}$) *in vivo* en toksik ve en aktif ROS'tur (Birben et al., 2012). Fenton ve Haber Weiss reaksiyonları ile oluşur (Chance, Sies and Boveris, 1979, He et al., 2016) . Çok kısa yarılanma ömrüne sahip olmasına (Pastor et al., 2000) rağmen protein, lipid ve nükleik asitlerde ciddi hasarlar oluşturur (Birben et al., 2012). Aynı zamanda poliansature yağ asitlerinden bir proton alarak lipid peroksidasyonunu da başlatır (Birben et al., 2012). Myeloperoksidaz; hidrojen peroksit (H_2O_2) ve klorür, bromür veya tiyosiyanat gibi bir halojen molekül varlığında sırasıyla hipokloröz asit ($HOCl$), hipobromöz asit ve hipotiyosiyanöz asit gibi ROS'ların oluşumunu katalize eder (Aratani, 2018). Nitrik oksit radikali ($NO^{\bullet}$) ise nitrik oksit sentaz enziminin katalizlediği L-argininin sitrüline okside olduğu reaksiyon sırasında üretilir (Cinelli et al., 2020).



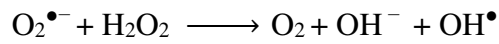
Şekil 2.1. Oksijen molekülünün diradikal yapısı



Şekil 2.2. Moleküler oksijenin 4 elektron ile indirgenme reaksiyonları

Şekil 2.3. Süperoksit anyon radikalinin ($\text{O}_2^{\cdot -}$) süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile H_2O_2 'ye dismutasyon reaksiyonu

Şekil 2.4. Fenton reaksiyonu



Şekil 2.5. Haber-Weiss reaksiyonu

2.2.3. Serbest radikallerin etkileri

Serbest radikallerin aşırı üretimi veya antioksidan savunma mekanizmalarının azalması ile karbonhidratlar, lipitler, proteinler ve nükleik asitler gibi birçok biyolojik molekül ile

kolaylıkla reaksiyona girerek hasara uğratmasının yanında sinyal iletimi mekanizmalarını ve bağışıklık sistemi fonksiyonlarını modüle etme gibi birçok fizyolojik rolü de vardır (Valko et al., 2007, Wu, Nielsen and Clausen, 2015).

2.2.3.1. Serbest radikallerin fizyolojik etkileri

Serbest radikallerin, hücresel sinyal iletimi ve mikroorganizmalara karşı savunma sisteminde çok önemli rolleri vardır. Birçok enzimin aktivitesi dinamik SH-SS redoks değişimleri üzerinden kontrol edilmektedir (Bindoli and Rigobello, 2013).

Nötrofil, makrofaj, monositler tarafından salgılanan serbest radikaller vücudun enfeksiyona karşı savunmasında büyük önem arzeder. Serbest radikallerin enfeksiyona karşı savunmadaki rolünü, süperoksit anyon radikali ($O_2^{\bullet-}$) üretim kusuru bulunan granümatöz hastalığı olanlarda sık ve kronik enfeksiyon öyküsü olması en iyi şekilde göstermektedir (Roos, 2016).

Kök hücrelerin sessiz kalma, kendini yenileme, prolifer olma veya apoptoza gitme gibi süreçlerini uyaran kinaz, fosfataz, transkripsiyon faktörleri gibi spesifik sinyal iletim proteinlerinde; ROS tarafından sağlanan geri bildirimler önem taşımaktadır (Bigarella, Liang and Ghaffari, 2014, Liang and Ghaffari, 2014). Nükleer faktör-E2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2), bir dizi antioksidan ve detoksikasyon enzimini indükleyen bir transkripsiyon faktörüdür (Sies, Berndt and Jones, 2017). Kelch-benzeri ECH-iliskili protein 1 (Keap1), normal koşullarda Nrf2'nin transkripsiyonel aktivitesini baskılar. Oksidasyon durumunda Keap1'in SH grubu içeren sistein aminoasitlerinde oksidatif modifikasyon sonucu Nrf2 üzerindeki baskılayıcı etkisi ortadan kalkar (Ramos-Tovar and Muriel, 2020). Nükleer faktör κB (NF- κB), çoklu alt birimleri olan ve inflamatuvar, immün ve akut faz yanıtlarında yer alan genlerin ekspresyonunu hızla aktive edebilen bir transkripsiyon faktörüdür (Mitchell, Vargas and Hoffmann, 2016). Oksidan moleküller, NF- κB 'nin inhibe edici alt biriminin ayrılmasına ve aktif NF- κB dimerlerinin salınmasına neden olur (Sies, Berndt and Jones, 2017, Ramos-Tovar and Muriel,

2020). Sonuç olarak hem Nrf2 hem de NF- κ B gibi transkripsiyon faktör yolları oksidan moleküllerin sinyal iletim mekanizmalarından biridir. Serbest radikallerin fizyolojik etkilerine bir diğer örnek olarak hücreler arası bir haberci olan NO'nun; kan akışını, trombozu ve sinirsel aktiviteyi modüle etmesi sayılabilir (Pacher, Beckman and Liaudet, 2007).

2.2.3.2. Serbest radikallerin patolojik etkileri

Serbest radikallerin aşırı üretimi; lipitlerde peroksidasyona, proteinlerde metiyonin sülfoksit ve protein karbonillerin oluşumuna, karbonhidratların oksidasyonuna ve nükleotitlerde modifikasyonlara, zincir kırıklarına, deoksiribo nükleik asit (DNA)-protein çapraz bağ oluşumuna neden olur (Birben et al., 2012, Gutteridge, 1995, Dizdaroglu and Jaruga, 2012, Jakubczyk et al., 2020).

Serbest radikaller; farklı mekanizmalar ile DNA içeriğinde bulunan baz ve şekerlerde çeşitli kovalent modifikasyonlara, tek ve çift zincir kırıklarına, abazik bölgeler oluşumuna, DNA-protein çapraz bağ oluşumuna sebep olarak DNA hasarına yol açarlar (Evans, Dizdaroglu and Cooke, 2004). DNA'daki bu hasarlar transkripsiyonun durması veya indüklenmesi, replikasyon hataları ve genomik dengesizlikle sonuçlanabilir (Owoade, Adetutu and Olorunnisola, 2019).

Lipitler serbest radikallere en duyarlı biyomoleküllerdir ve lipitlerin oksidasyonuna peroksidasyon ismi verilir. Lipit peroksidasyonu serbest veya hücre membranında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller ile reaksiyona girmesi sonucu peroksil, aldehid, hidroksil yağ asitleri oluşur ve membranda meydana gelen peroksidasyon hasarı geri dönüşümsüzdür (Gutteridge, 1995, Birben et al., 2012). Lipit peroksil radikalleri, diğer unsatüre yağ asitler ile etkileşime girerek yeni radikaller oluştururlar ve bu sırada ortaya çıkan hidrojen atomunu alarak lipit hidroperoksitlerine dönüşürler. Böylece kendi kendini katalizleyen bir döngü olarak devam eder. Lipit oksidasyonunun son ürünü malondialdehittir (MDA) (Halliwell and Gutteridge, 1990).

Serbest radikaller; proteinlerde polipeptit zincirinde parçalanmalara, amino asitlerin yan zincirlerinin oksidasyonu ile yan zincir hidrofilitik özelliğinde değişikliklere, yan zincir veya iskeletinde parçalanmalara, değişen yapı nedeniyle protein kümelenmelerine ve protein-protein veya protein-lipit çapraz bağlarının oluşmasına yol açar (Stadtman, 2004, Davies, 2016). Proteinlerde bulunan sistein amino asidi oksidasyona en duyarlı olan amino asittir ve diğer çok duyarlı amino asitler arasında metiyonin, prolin, histidin ve triptofan sayılabilir (Peskin et al., 2007). Proteinlerin oksidasyonu sonucu oluşan aşırı reaktif gruplar; membranda ve hücresel fonksiyonlarda, proteinlerin rol oynadığı enzimatik reaksiyonlarda, protein aracılı transfer sistemlerinde, reseptörlerin aktivitelerinde bozulmalara sebep olur (Davies, 2016).

2.2.4. Antioksidanlar

Antioksidanlar, serbest radikal zincir reaksiyonlarını kırarak veya serbest radikallerin üretilmelerini engelleyerek veya serbest radikalleri ortadan kaldırarak; serbest radikallerin zararlı etkilerinin önlenmesinde rol alan ve bu sayede oksidatif hasardan koruyan moleküllerdir (Blokina, Virolainen and Fagerstedt, 2003, Tan et al., 2018).

Antioksidanlar; genel olarak enzimatik ve enzimatik olmayanlar şeklinde yapılarına göre iki gruba ayrılırlar (Tablo 2.2) (Amir Aslani and Ghobadi, 2016). Bunun dışında hücre içi ve hücre dışı olmak üzere lokalizasyonuna göre, endojen ve ekzojen kaynaklı olmak üzere kaynağına göre, yağda çözünenler ve suda çözünenler olmak üzere çözünürlüklerine göre de sınıflandırılabilir.

Tablo 2.2. Antioksidanlar

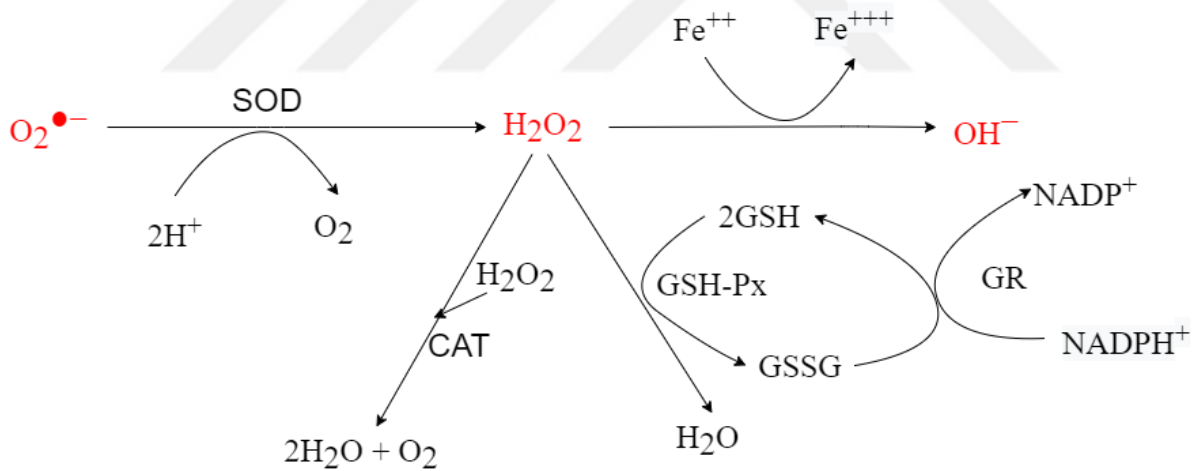
Enzimatik Antioksidanlar	Enzimatik Olmayan Antioksidanlar
Birincil antioksidan enzimler	Endojen Antioksidanlar
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutasyon
Katalaz (CAT)	Tiyoredoksin
Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)	Koenzim Q10
Glutasyon redüktaz (GR)	Ürik Asit
Glutasyon-S-transferaz (GST)	Melatonin
Peroksiredoksin	Albümin
İkincil antioksidan enzimler (NADPH üretimi)	Eksojen Antioksidanlar
Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz	Çinko
6-fosfoglukonat dehidrojenaz	Selenyum
Malik enzim	Vitamin A (β -Karoten, Likopen, Lutein, Zeoksantin)
	Vitamin C
	Vitamin E (α -Tokoferol)
	Allium, Alilsülfid, İndoller
	Polifenoller
	Flavonoidler (Genistein, Kateşin, Hesperidin)
	Fenolik Asitler (Ferulik Asit, p-Kumarik Asit, Gallik Asit)

2.2.4.1. Enzimatik antioksidanlar

Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutasyon peroksidaz (GSH-Px), glutasyon redüktaz (GR) ve glutasyon-S-transferaz (GST) canlılarda bilinen en önemli enzimatik antioksidanlardır.

SOD enzimi, $O_2^{\bullet-}$ 'nin H_2O_2 ve O_2 'ye dönüşümünü katalizleyen bir metalloenzim antioksidandır (McCord and Fridovich, 1969, Younus, 2018). Farklı hücresel konumlarda bulunan ve her biri içerdiği kofaktöre göre isimlendirilen 4 farklı izoenzimi bulunmaktadır: Bakır-Çinko-SOD (Cu, Zn-SOD), Demir SOD (Fe-SOD), Manganez SOD (Mn-SOD) ve Nikel SOD (Younus, 2018). SOD, üretilen H_2O_2 'nin ortadan kaldırılması için CAT, GSH-Px ve GR ile birlikte çalışarak primer antioksidan savunmada önemli bir rol oynar (Ighodaro and Akinloye, 2018) (Şekil 2.6). CAT özellikle peroksisom ve mitokondride bulunur ve H_2O_2 'yi suya ve oksijene parçalamaktadır (Ighodaro and Akinloye, 2018). GSH-Px ise hem H_2O_2 'i, hem de lipid hidroperoksitleri indirgeyerek antioksidan savunmada rol alan selenyum içeren bir

antioksidan enzimdir (Ursini, Maiorino and Gregolin, 1985). GSH-Px ortamda oksidan molekül olması durumunda oksidan moleküllerin GSH ile reaksiyon girmesini sağlayarak GSSG oluşumunu katalizler (Tsugawa et al., 2019). GR enzimi ise NADPH varlığında GSSG moleküllerini tekrar GSH'a dönüşümünü katalizleyerek antioksidan etki gösterir (Tsugawa et al., 2019). Bir başka GSH bağımlı antioksidan enzim ailesi olan GST'ler; peroksitler ve lipit hidroperoksitler gibi molekülleri GSH ile inaktive eder (Tsugawa et al., 2019). Peroksiredoksin enzim ailesi, SH grubu içeren tiyoredoksin molekülünü redüktan olarak kullanan başka bir antioksidan enzim sınıfıdır (Sharifi-Rad et al., 2020). Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz ve 6-fosfoglukonat dehidrojenaz gibi enzimler de GR ve okside tiyoredoksinleri tekrar indirgeyen tiyoredoksin redüktaz gibi NADPH bağımlı enzimlerin ihtiyaç duyduğu NADPH üretiminde rol aldıkları için ikincil antioksidan enzimler olarak değerlendirilmektedir (Sharifi-Rad et al., 2020).



Şekil 2.6. Süperoksit dizmutaz (SOD), Katalaz (CAT), Glutasyon peroksidaz (GSH -Px) ve Glutasyon redüktaz (GR) enzimlerinin primer antioksidan savunmada reaksiyon ilişkileri

2.2.4.2. Enzimatik olmayan antioksidanlar

GSH gibi bazı moleküller herhangi bir enzime ihtiyaç duymadan antioksidan özellik gösterirler. Bu antioksidan moleküller endojen olarak üretilebilirler ve/veya eksojen olarak diyetle alınabilirler.

E vitamini, hücre zarında yoğun olarak bulunan ve lipid peroksil radikallerine hidrojen transfer ederek lipidlerde meydana gelen oksidatif zincir reaksiyonunu kıran, hücre zarını oksidasyon hasarına karşı temel savunmayı oluşturan lipofilik bir antioksidandır. E vitamininin en aktif formu α -tokoferoldür (Sharma, Gupta and Sharma, 2018).

B-karoten gibi karotenoidlerin, düşük oksijen kısmi basıncında peroksil ($ROO^\bullet$), $OH^\bullet$ ve $O_2^{\bullet-}$ radikalleriyle reaksiyona girerek antioksidan etki gösterirken (El-Agamey et al., 2004), yüksek oksijen konsantrasyonlarında pro-oksidan etki göstererek proteazları aktive ettiği gösterilmiştir (Rice-Evans et al., 1997).

C vitamini; $O_2^{\bullet-}$, $HO^\bullet$ ve çeşitli lipid hidroperoksitlerle direkt reaksiyona girerek antioksidan özellik (Frei, 1991, Frei et al., 1990), Fe^{+3} 'ü Fe^{+2} 'ye indirgemesi ve bu nedenle lipid peroksidasyonunu arttırması nedeniyle prooksidan özellik gösterir (Aust, Morehouse and Thomas, 1985). Ayrıca E vitamininin tekrar indirgenmesini sağlayarak ve plazma düzeyinin artışında rol oynayarak, tokoferolün lipid peroksidasyonundan koruyucu özelliği üzerinde önemli roller üstlenir (Sharma, Gupta and Sharma, 2018).

Ürik asit (Howell and Wyngaarden, 1960, Ames et al., 1981), melatonin (Tan et al., 2007), albümin (Sharma, Gupta and Sharma, 2018), bilirubin (Sedlak et al., 2009), koenzim Q10 (Sharifi-Rad et al., 2020), α -lipoik asit (Amir Aslani and Ghobadi, 2016), flavonoidler (Li et al., 2016b) gibi birçok molekülün antioksidan özelliği bulunmaktadır.

İçerdiği SH grubu sayesinde; glutatyon, tiyoredoksin ve sistein rezidüsü içeren albümin gibi proteinler önemli antioksidanlar arasındadır.

2.2.4.3. Tiyol grupları

Tiyol veya sülfidril grupları (SH) sülfür atomunun en aktif ve en işlevsel formunu oluşturmaktadır (Oliveira and Laurindo, 2018). SH, antioksidan savunma yanında, enzimlerin aktif bölgelerinde bulunarak enzim fonksiyonunda, proteinlerin katlanmasında ve işlevselliğinde, detoksifikasyonda, transkripsiyon faktörlerinin regülasyonunda, sinyal iletiminde, apoptozis ve selüler uyarı mekanizmalarında kritik öneme sahiptir (Oliveira and Laurindo, 2018). Plazma veya serum SH havuzunun büyük bir kısmını albümin gibi proteinlerin SH grupları oluşturmaktadır; az bir kısmını ise düşük molekül ağırlıklı tiyoller olarak bilinen sistein, GSH, sisteinilglisin ve homosistein oluşturmaktadır (Oliveira and Laurindo, 2018). Hücre içinin tiyol havuzunun büyük çoğunluğunu ise hücre içinde en fazla bulunan antioksidan molekül olan GSH oluşturur (Halliwell and Gutteridge, 2015).

SH grupları tersinir SH-SS redoks mekanizması ile SS'lere veya nitrik oksit ile reaksiyona girerek S-nitrosotiyollere veya ileri tiyol oksidasyon ürünleri olan sülfenik, sülfirik ve tiyol oksidasyonun son ürünü olan geri dönüşümsüz sülfonik asitlere dönüşebilir (Oliveira and Laurindo, 2018). Oksidasyon durumunda SH gruplarının dinamik olarak SS bağlarına dönmesi ve oluşan bu SS bağlarının tekrar SH'lara redükte olması bir homeostazis/denge olarak değerlendirilmektedir. SH-SS redoks homeostazislerinin temel mekanizmasını; hücre dışında plazma veya serumda SH-SS dengesi, hücre içerisinde ise GSSG-GSH dengesi oluşturmaktadır.

2.2.4.3.1. Hücre dışı tiyol-disülfid homeostazisi

SH içeren moleküller (R-SH) oksidan moleküllerle oksidasyon reaksiyonuna girerek tersinir dinamik SS bağları içeren moleküller (R-S-S-R) oluştururlar (Erel and Neselioglu, 2014). SS bağları kovalent bağlardır. Oksidan moleküllerin artması durumunda protein sistein kalıntılarının SH grupları, düşük molekül ağırlıklı moleküllerin tiyollerin SH grupları kendi aralarında veya birbirleri ile tersinir SS'lerin oluşumuna sebep olur. Böylece ortamda bulunan

SH grupları antioksidan bir belirteç iken oluşmuş SS'ler oksidatif stresin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (Erel and Neselioglu, 2014). SS'ler tekrar SH gruplarına indirgenebilir, böylelikle dinamik bir SH-SS homeostazı sağlanmış olur (Alisik and Isik, 2021). Plazmada veya serumda bu denge hücre dışı için önemli bir antioksidan mekanizma oluşturmaktadır ve bu dengedeki değişiklik ve/veya bozulmaların inme, stabil anjina pectoris, miyokard enfarktüsü, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Ailevi Akdeniz Ateşi, Çölyak hastalığı, hiperemesis gravidarum gibi bir çok hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Erel and Erdogan, 2020).

2.2.4.3.2. Hücre içi okside-redükte glutatyon homeostazisi

Glutatyon (γ -glutamil-sisteinil-glisin) (GSH); mitokondri, sitozol, ER, nükleus gibi hemen hemen tüm hücresel bölmelerde bol miktarda bulunan, antioksidan hücresel savunmada yer alan, hücre içinin en fazla bulunan antioksidanı olan düşük moleküler ağırlıklı bir tiyol tripeptididir ve beynin en önemli antioksidanıdır (Das and Roychoudhury, 2014, Halliwell and Gutteridge, 2015, Tsugawa et al., 2019, Pocernich and Butterfield, 2012). GSH sentezi, adenosin trifosfat (ATP) gerektiren iki enzimatik basamakta gerçekleşir. İlk olarak, glutamat, glutamat-sistein ligaz (gamma-glutamilsistein sentetaz (GCS) olarak da bilinir) enzimi ile γ -glutamilsistein oluşturmak için sistein ile birleştirilir ve bu basamak hız kısıtlayıcı basamaktır. Daha sonra GSH sentetaz, GSH üretmek için bu dipeptidi glisin ile birleştirir (Tsugawa et al., 2019). GSH; antioksidan savunma, lökotrien ve prostoglandin sentezi, formaldehidin formata dönüşümü, metilglioksal'dan D-laktat üretimi, elektrofillerden merkapturat oluşumu, glutatyon-NO bileşiği oluşumu, sistein depolanması ve transportu, intraselüler redoks potansiyeli, sinyal iletimi ve oksidatif strese duyarlı genlerin ekspresyonu, sitokin üretimi ve immun cevap, protein glutatyonilizasyonu, mitokondriyal fonksiyon ve bütünlüğü, hücre farklılaşması, hücre büyümesi / bölünmesi, hücre ölümü ve yaşlanma, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, metabolitlerin konjugasyonu, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi,

proteinlerin ve nükleotitlerin sentezi, fitoşelatinlerin sentezi gibi geniş bir yelpazede görev alır (Das and Roychoudhury, 2014, Halliwell and Gutteridge, 2015). Oksidatif moleküllerin artması durumunda GSH molekülü disülfid formuna yani GSSG'ye döner ve oluşan GSSG'ler tekrar GSH'lara indirgenir. GSH ve GSSG arasındaki hassas denge, hücrenin redoks durumunu korumak için gereklidir (Alisik, Neselioglu and Erel, 2019, Das and Roychoudhury, 2014, Halliwell and Gutteridge, 2015). Bu dengedeki bozuklukların kanser, diabetes mellitus, HIV, pulmoner fibrozis, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı gibi bir çok hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Teskey et al., 2018).

2.3. İNME VE OKSİDATİF STRES

Oksidatif stresin; Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, nörolojik bozukluklar, depresyon, anksiyete bozuklukları, şizofreni, otizm spektrum bozuklukları, inme gibi birçok nörolojik hastalığın patofizyolojisinde yer aldığı bildirilmektedir (Wang et al., 2020, Salim, 2017). Artmış ROS üretimi, oksidatif strese ve böylece protein, DNA ve lipidlerde oksidatif hasara yol açarak hücre ölümüne yol açar (Birben et al., 2012, Gutteridge, 1995, Dizdaroglu and Jaruga, 2012, Jakubczyk et al., 2020, Sies, Berndt and Jones, 2017).

Nöronlar yüksek metabolik ve düşük rejenerasyon hızları nedeniyle oksidatif hasara oldukça duyarlıdır (Li et al., 2016a). Oksidatif stres, inmenin hem patofizyolojisinde hem de inme sonrası komplikasyonların mekanizmalarında rol oynamaktadır (Aronowski and Zhao, 2011). Hemorajik inmede serbest radikaller temel olarak iki yolla oluşur. Birincisi kan hücrelerinin yıkım ürünleri olan demir iyonları, hem ve trombin gibi ürünlerin serbest radikal üretimini tetiklemesi ile; ikincisi ise kanamayı izleyen süreçte oluşan inflamatuvar cevap ile mikrogliya ve nötrofil gibi hücrelerin uyarılması sonucu aşırı ROS, RNS gibi bir çok reaktif türlerin üretilmesi ile oluşur (Duan et al., 2016). İskemik inme ve iskemi-reperfüzyon hasarı, ROS artışına ve oksidatif hasara neden olabilir (Wang et al., 2020). İskemik inme sonrası

beynin artan enerji ihtiyacının karşılanmaya çalışılması ile ortama çok fazla hidrojen katyonu ile birlikte ROS salınmasına, artan ROS'ların vazokonstriksiyon ile birlikte, platelet agregasyonu ve endotel geçirgenliklerinin artmasına, artmış reaktif türlerin mitokondrial fonksiyonu bozmasına, DNA, protein ve lipidlerin oksidasyonuna ve hatta hücre ölümüne ve nihayetinde daha kötü inme çıktılarına neden olmaktadır (Shao et al., 2020). Bununla birlikte antioksidanların hem iskemik hem de hemorajik inmede apoptozisi, otofajiyi, nöroinflamasyonu ve oksidatif stres kaynaklı diğer hasarları engelleyerek daha iyi sonuçların elde edilmesini sağladığı gösterilmiştir (Shao et al., 2020).

Akut inme hastalarında, hücre dışı SH-SS dengesinin bozulduğu ve yine hücre dışı SH içeren glutatyon, gibi düşük molekül ağırlıklı tiyol moleküllerinin de düştüğü bilinmektedir (Ivanov et al., 2017, Bektas et al., 2016). İnme olarak tanı konulan hastalarda sağlıklı gönüllülere göre SH-SS dengesinin SS tarafına kaydığı ve SH havuzunun düştüğü gösterilmiştir (Yılmaz et al., 2018). Çok düşük frekanslı magnetoterapi uygulanan inme hastalarında, SH seviyelerinin arttığı ve bu artış ile hastanın genel klinik iyileşmesi arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (Cichon et al., 2018). Başka bir çalışmada ise SH gruplarının inmeli hastalarda daha düşük olduğu ve 14 günlük fizik tedavi programı uygulanması ile SH düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (Manolescu et al., 2011). GSH beyin en önemli endojen antioksidanıdır (Pocernich and Butterfield, 2012). GSH seviyeleri hücre içi SH-SS dengesinin en önemli göstergesidir. GSH, disülfid bağları oluşturarak antioksidasyonda, xenobiotiklerin uzaklaştırılmasında, epigenetik kontrol mekanizmalarında, nöromodülatör olarak glutamat toksisitesinden önlemede, hücre sinyal iletiminde, hücre farklılaşmasında, protein fonksiyonlarında görev almasının yanında; GSH seviyesindeki azalma DNA metilasyonuna ve apoptozise neden olduğu bilinmektedir (Bjorklund et al., 2020). İnme hastalarında artmış GSSG seviyeleri olduğu bilinmektedir ve GSSG/GSH oranının GSH tarafına kaymasının nöronlar üzerinde koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (Jiao et al., 2020, Lien et al., 2017).

Yapılan bir çalışmada SH içeren N-Asetil sistein (NAC) molekülünün inme hastalarına verilmesi ile daha iyi çıktıların elde edildiği görülmüştür (Sabetghadam et al., 2020).

İnme hastalarında oksidatif stresin ilerleyici hasarda ana etkenlerden olduğu, inmenin akut döneminde SH-SS dengesinin bozulduğu ve inmeli hastalarda SH değerlerinin düştüğü bilinmesine rağmen; inmenin subakut döneminde hem hücre dışı SH-SS, hem hücre içi GSSG-GSH dengelerinin birlikte çalışıldığı bir çalışma bildiğimize göre literatürde yoktur. Bu çalışmanın ana amaçları (1) SH-SS ve GSSG-GSH denge parametrelerinin subakut inmeli hastalarda sağlıklı gönüllülere göre farklılıklarını saptamak, (2) hem serum SH-SS hem de hücre içi GSSG-GSH denge parametrelerini değerlendirerek subakut inme hastalarında tiyol durumu hakkında daha bütüncül bir bakış açısı sağlamak, (3) bu dengelerin inme şiddeti ve fonksiyonel durum ile ilişkisini değerlendirmek, (4) uygulanan rehabilitasyon sürecinin, bu dengelerin parametreleri ve klinik veriler üzerindeki etkisini incelemek ve (5) bu dengelerdeki parametre düzeylerinin klinik prognoz üzerindeki öngörücü etkinliğini araştırmaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif gözlemsel araştırma olarak tasarlanan bu çalışmada, BAİBÜ İzzet Baysal Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne inme tanısı ile fizyoterapi ve rehabilitasyon tedavisi uygulanması amacıyla başvuran 63 hasta ve genel tıbbi muayene için başvuran, bilinen hiçbir hastalığı olmayan ve fizik muayenesinde herhangi bir bulgu ile karşılaşılmayan 35 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Çalışma BAİBÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 07/04/2020 tarih ve 2020/68 sayılı kararı ile etik ve bilimsel açıdan uygun bulunmuştur. İnsan katılımcılar ile gerçekleştirilen tüm prosedürler, etik kurallara ve Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Hastalara çalışma hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgilendirme yapıldı. Sözlü ve yazılı onam veren hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil olmayı sözlü ve yazılı izinleri ile kabul eden ve dahil edilme-dışlanma kriterlerine uyan hastaların yaş, cinsiyet, inme türü (iskemik ya da hemorajik), hastanın plejik tarafı, kronik hastalıkları, sigara ve alkol kullanımı not edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar konvansiyonel rehabilitasyon programına alındı. Bu hastalara 4 hafta boyunca, haftada 5 gün, günde 45 dakika, lisanslı fizyoterapist eşliğinde pasif ve aktif eklem hareket açıklığı egzersizleri, yatak içi hareketler, oturma ve transfer eğitimi, denge ve mobilite egzersizleri, güçlendirme egzersizleri gibi konvansiyonel rehabilitasyon programı uygulandı. Bu hastaların tedaviye başlamadan önce ve taburculuk sırasında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası (National Institutes Of Health Stroke Scale Scores (NIHSS)) ile nörolojik değerlendirme, modifiye Rankin Skalası (mRS) ile bağımsızlık değerlendirmesi ve Barthel Günlük Yaşam Aktiviteleri İndeksi (BI) ile fonksiyonel değerlendirme skorları değerlendirilerek not edildi. Bu hastalardan tedavi öncesi ve taburculuk sırasında bir adet biyokimya (sarı kapaklı) tüpüne ve bir adet hemogram (mor kapaklı etilendiamintetraasetikasit (EDTA) içeren tüp) tüpüne kan alındı. Sağlıklı gönüllülerden bir defa birer biyokimya ve hemogram tüpüne kan alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- İlk kez inme geçiren,
- 18 yaş üstü olan,
- Tanısı bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) raporları ile doğrulanan,
- İnme başlangıcından 1 ila 6 ay sonra konvansiyonel rehabilitasyon tedavisi için hastaneye başvuran hastalar ve
- Bilinen herhangi bir hastalığı olmayan ve fizik muayenesinde herhangi bir bulguya saptanmayan sağlıklı gönüllüler (kontrol grubu için)

Çalışmadan hariç tutulma kriterleri:

- Akut bir hastalığı olması (otoimmün hastalık, enfeksiyon, tümör, kalp yetmezliği, böbrek veya karaciğer disfonksiyonu gibi)
- İnme dışında önemli akut nörolojik hastalığı olması (kafa travması, beyin apsesi, beyin tümörü, migren atağı, nöbet gibi)
- Çalışmaya uyum sağlayamama
- Rehabilitasyon tedavi geçmişi bulunması
- Antioksidan takviyeleri almış olması

Kan örneklerinin alınması ve saklanması

Kan örnekleri antekübital venden saat 8:00-10:00 arasında alındı.

Biyokimya tüplerine alınan örnekler oda sıcaklığında pıhtılaşma süreci bitene dek bekletildi. Sonrasında 1500 g'de, 15 dakika, +4 °C'de soğutmalı santrifüj ile santrifüj edilerek serum ayrıldı. Serum örnekleri eppendorf tüplerine alınarak -80° C'de donduruldu.

Hemogram tüplerine alınan kanlara, daha önceden tarif edilmiş yöntemler uygulanarak yıkama ve protein çöktürme işlemi yapıldı (Alisik, Neselioglu and Erel, 2019). Hemogram tüplerine alınan kanlar, 1000 g'de, +4 °C'de, soğutmalı santrifüj ile 10 dk santrifüj edildi.

Plazma kısmı uzaklaştırılarak, yerine izotonik %0,9'luk sodyum klorür solüsyonu eklenerek tam kan hücre paketleri yıkandı. Bu yıkama işlemleri 3 defa tekrar edildikten sonra izotonik sodyum klorür yerine soğutulmuş distile su eklenerek hücreler patlatıldı. Elde edilen lizattan 3 hacim alınarak üzerine 1 hacim %20'lik TCA (içerisinde 20 gram TCA olan 100 mL solüsyon, %20 w/v'lik TCA çözeltisi) solüsyonu eklendi ve proteinler presipite edildi. Bu işlem sonrası örnek tekrar 1500 g'de santrifüj edildi ve üstte kalan süpernatant 1 saat içerisinde eppendorf tüplerine alınarak -80° C'de donduruldu.

Örnek toplama işlemleri sonlandığında örnekler aynı anda çözündürülerek çalışıldı. Serum örneklerinden Erel ve Neşelioğlu (Erel and Neselioglu, 2014) tarafından geliştirilen yöntemle SH-SS dengesi parametreleri, tam kan örneklerinden elde edilen süpernatantlar ile Alışık ve ark. (Alisik, Neselioglu and Erel, 2019) tarafından geliştirilen yöntemle hücre içi GSSG-GSH dengesi parametreleri düzeyleri çalışıldı.

Kimyasallar

Testlerin çalışılmasında kullanılan kimyasallar (sodyum borohidrat (NaBH_4), sodyum hidroksit (NaOH), 5,5'-dithiobis (2-nitrobenzoic) acid (DTNB, Ellman reaktifi), metanol, etilendiaminetetraasetik asit (EDTA), trisma base, hidroklorik asit, redükte glutatyon, okside glutatyon, sodyum klorür, trichloroacetic acid (TCA) ve formaldehit) analitik reaktif ayar saflıkta olup Sigma-Aldrich Inc. (Taufkirchen, Almanya) ve Merck Co. (Darmstadt, Almanya) firmalarından temin edildi. Çalışmalarda tip-1 ultrasaf su kullanılmıştır.

3.1. HÜCRE DIŞI (SERUM) TİYOL-DİSÜLFİT DENGESİ PARAMETRELERİ ÖLÇÜMÜ

Eppendorf tüplerine alınmış olan ve -80 C de saklanan serum örnekleri çözülerek, Erel ve Neşelioğlu (Erel and Neselioglu, 2014) tarafından tarif edilen yöntemle SH-SS dengesi parametreleri düzeyleri belirlendi. SH-SS dengesi parametreleri belirlenmesinde iki paralel

ölçme işlemi yapıldı. İlk olarak serumda halihazırda bulunan SH düzeyi ölçümü yapıldı. Sonrasında serumda bulunan SS'ler de SH'lara indirgendikten sonra tekrar ölçüm yapıldı. Bu ikinci ölçümden elde edilen değer, halihazırda bulunan SH ve SS'lerin indirgenmesinden gelen SH düzeylerini içerdiği için total tiyol (TT) olarak ifade edildi. TT ile SH değerleri arasındaki farkın yarısı SS düzeyleri olarak hesaplandı. TT, SH ve SS düzeyleri $\mu\text{mol/L}$ birimi ile verildi. SS/SH yüzde oranı hesaplandı.

3.2. HÜCRE İÇİ OKSİDE-REDÜKTE GLUTATYON DÜZEYİ TAYİNİ

Ependorf tüplerine alınarak $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ de saklanan supernatant örnekleri çözülerek, Alışık ve ark. (Alışık, Neselioglu and Erel, 2019) tarafından tarif edilen yöntem kullanılarak GSSG-GSH dengesi parametre düzeyleri belirlendi. Elde edilen süpernatanttan önce örnekte doğal olarak bulunan GSH düzeyleri tespit edildi. GSH düzeyleri belirlendikten sonra, örnekteki toplam GSH ve GSSG düzeylerinin belirlenmesi için örnekte bulunan GSSG'ler redükte edildi. İndirgenme işleminden sonra tekrar GSH ölçümü yapıldı. Ölçülen miktar, GSSG'lerin redüksiyonundan gelen GSH'ler ve nativ olarak bulunan GSH'lerin toplamını oluşturmaktadır ve sonuçlar toplam GSH (TGSH) olarak ifade edildi. Ölçülen TGSH düzeylerinden GSH düzeyleri çıkarılarak ikiye bölündü ve GSSG hesaplandı. Sonuçlar $\mu\text{mol/L}$ şeklinde verildi. GSSG/GSH yüzde oranı hesaplandı.

3.3. KLİNİK DEĞERLENDİRMELER

3.3.1. Nörolojik değerlendirme

Hastaların hastaneye başvuru anında ve taburculuk sırasında nörolojik olarak hastalık şiddetini kantitatif olarak belirlemek için Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından tanımlanan The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) inme skalası kullanıldı (Türk Nöroloji Derneği - Akut İskemik İnme Cep Kılavuzu, 2017, Markus, van der Worp and Rothwell, 2013, Goldstein, Bertels and Davis, 1989, Cheung et al., 2008). NIHSS, inmeli

hastalarda nörolojik fonksiyonları inceleyen ve uzun dönem prognoz hakkında fikir veren bir skaladır. Bilinç düzeyi, görsel değerlendirme, motor fonksiyonlar, duyu-ihmal ve serebellar fonksiyonlar hakkında bilgi veren, 11 kategoride 15 madde içeren bir nörolojik değerlendirme ölçeğidir. NIHSS'te yüksek puanlar daha şiddetli nörolojik hasarı göstermektedir ve NIHSS 0 ile 42 puan arasında değerlendirilmektedir.

3.3.2. Fonksiyonel değerlendirme

Hastaların günlük temel yaşam aktivitelerini gerçekleştirebilme yeteneği Barthel Günlük Yaşam Aktiviteleri İndeksi İndeksi (BI) kullanılarak değerlendirildi (Mahoney and Barthel, 1965, Hobart et al., 2001, Kucukdeveci et al., 2000). BI, 10 maddeden oluşmaktadır ve toplam 100 puan üzerinden değerlendirme yapılan bir ölçektir. BI'de yüksek puanlar daha fazla günlük temel yaşam aktivitelerini gerçekleştirebilme yeteneği anlamına gelmektedir.

3.3.3. Bağımsızlık değerlendirmesi

Hastaların bağımsızlık derecesinin değerlendirmesinde Modifiye Rankin Skalası (mRS) kullanılmıştır (van Swieten et al., 1988, Sulter, Steen and De Keyser, 1999, Kasner, 2006, Türk Nöroloji Derneği - Akut İskemik İnme Cep Kılavuzu, 2017). Bu ölçekte, 0 ile 6 puan arasında değerlendirme yapılmaktadır ve 0 puan tam bağımsızlığı gösterirken 6 puan ölü anlamına gelmektedir.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Hastalardan toplanan bilgiler, SPSS 20.0 paket programına (IBM, Armonk, NY, USA, 2011) girilerek veri kümesi oluşturuldu ve istatistiksel analizler yapıldı.

Sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ve dağılım histogramları ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları Student's t testi ile, bağımlı değişkenlerin karşılaştırmaları ise bağımlı örneklem t-testi ile yapıldı ve tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma şeklinde

gösterildi. Normal dağılıma uymadığı tespit edilen değişkenlerin iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi, bağımlı değişken karşılaştırmalarında Wilcoxon testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler ortanca (1.- 3. çeyrek değeri) şeklinde gösterildi. Kategorik verilerin karşılaştırmalarında Pearson Ki kare testi veya Fisherin kesin testlerinden uygun olan test kullanıldı. Parametrik sayısal değişkenlerin korelasyon analizinde Pearson korelasyon testi, parametrik olmayan sayısal verilerin korelasyon analizinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan toplam 63 hasta ve 35 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Çalışma sırasında 15 hasta tedavi protokolü sonlanmadan hastaneden ayrılması, 3 hastada enfeksiyon gelişmesi ve 3 hasta komplikasyona bağlı başka bir hastaneye transfer edilmesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışma toplam 42 hasta ve 35 sağlıklı gönüllü sonlandı.

4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Hasta grubunun yaş ortanca (Q1 ile Q3) değerleri 62 (54,8 ile 68,3) yıl iken; sağlıklı gönüllülerde 61 (55 ile 64) yıl idi. İki grup arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,116$). Çalışmaya dahil edilen 42 hastanın 20'si (%47,6) kadın, 22'si (%52,4) erkekti. Sağlıklı gönüllülerin cinsiyet dağılımı ise 19 kadın (%54,3) ve 16 erkek (%45,7) şeklinde idi. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,560$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı

		Hasta (n=42)	Kontrol (n=35)	p değeri
Yaş; yıl	Md (Q1-Q3)	62 (54,8 ile 68,3)	61 (55 ile 64)	0,116*
	$\bar{x}\pm SD$	61,9 $\pm$ 8,4	58,8 $\pm$ 7,5	
Cinsiyet	Erkek, n (%)	22 (%52,4)	16 (%45,7)	0,560**
	Kadın, n (%)	20 (%47,6)	19 (%54,3)	

Md (Q1-Q3): ortanca (1.-3. çeyrek değeri); $\bar{x}\pm SD$: ortalama $\pm$ standart sapma; n: sayı; *: Mann-Whitney U testi; **: Pearson Ki-kare testi

4.2. HASTALARIN BAŞVURU ANINDAKİ KLİNİK VERİLERİ VE HASTALIK ÖZELLİKLERİ

Toplam 42 hastanın 23'ünde (%54,8) sağ taraf hemiplejik iken 19'unda (%45,2) sol taraf hemiplejik idi. Tüm hastalar iskemik inme geçirmiş hastalardı. Hastaların kronik hastalık, sigara ve alkol kullanım durumları Tablo 4.2'de gösterilmiştir. Hasta grubunun ortanca (Q1 ile

Q3) NIHSS değerleri 13 (9 ile 16), BI değerleri 47 (34 ile 64) ve mRS değerleri 4 (3 ile 4) idi (Tablo 4.2).

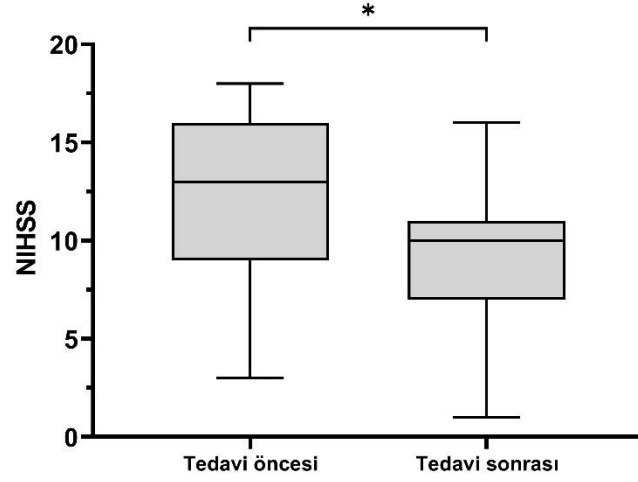
Tablo 4.2. Hasta grubunun başvuru anındaki tedavi öncesi klinik verileri ve hastalık özellikleri

		Hasta (n=42)
Hemiplejik taraf	Sağ, n (%)	23 (%54,8)
	Sol, n (%)	19 (%45,2)
Dominant taraf	Sağ, n (%)	40 (%95,2)
	Sol, n (%)	2 (%4,8)
İnme türü	İskemik	42 (%100)
	Hemorajik	0 (%0)
Kronik Hastalık	Diabetes mellitus, n (%)	9 (%21,4)
	Hipertansiyon, n (%)	15 (%35,7)
	Koroner arter hastalığı, n (%)	6 (%14,3)
Sigara kullanımı	n (%)	8 (%19)
Alkol kullanımı	n (%)	3 (%7,1)
NIHSS	Md (Q1-Q3)	13 (9 ile 16)
	$\bar{x} \pm SD$	12,3 $\pm$ 3,9
BI	Md (Q1-Q3)	47 (34 ile 64)
	$\bar{x} \pm SD$	50,1 $\pm$ 17,5
mRS	Md (Q1-Q3)	4 (3 ile 4)
	$\bar{x} \pm SD$	3,64 $\pm$ 0,91

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; BI: Barthel İndeksi; mRS: modifiye Rankin skalası; Md (Q1-Q3): ortanca (1.-3. çeyrek değeri); $\bar{x} \pm SD$: ortalama $\pm$ standart sapma

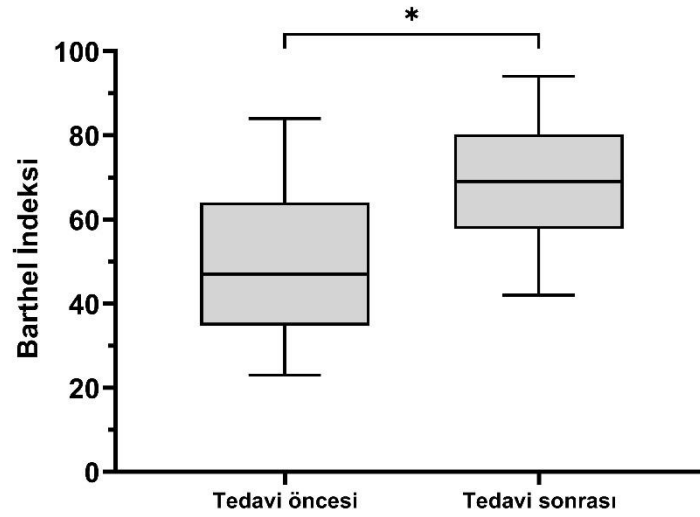
4.3. HASTALARIN KLİNİK VERİLERİNİN DEĞİŞİMİ

Hasta grubunda tedavi sonrası ortanca (Q1 ile Q3) NIHSS değerlerinde (10 (7 ile 11)), tedavi öncesi değerlerine (13 (9 ile 16)) göre anlamlı düşüş saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 4.3, Şekil 4.1).



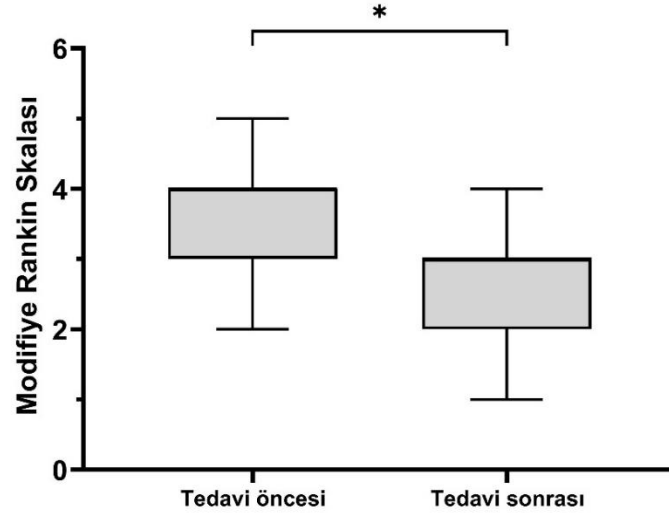
Şekil 4.1. NIHSS değerlerindeki değişimin kutu grafiği (box plot) ile gösterimi (NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; *: $p < 0,05$; kutu grafiğinde ortanca, 1. çeyrek ve 3. çeyrek değerleri, minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir)

Hasta grubunda tedavi sonrası ortanca (Q1 ile Q3) BI değerlerinin (69 (57,8 ile 80,3)) tedavi öncesi değerlerine (47 (34 ile 64)) göre anlamlı olarak yükseldiği görüldü ($p < 0,001$) (Tablo 4.3, Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Barthel İndeksi değerlerindeki değişimin kutu grafiği (box plot) ile gösterimi (*: $p < 0,05$, kutu grafiğinde ortanca, 1. çeyrek ve 3. çeyrek değerleri, minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir)

Hasta grubunda tedavi sonrası ortanca (Q1 ile Q3) mRS değerlerinde (3 (2 ile 3)), tedavi öncesi değerlerine (4 (3 ile 4)) göre anlamlı düşüş saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.3, Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Modifiye Rankin Skalası değerlerindeki değişim değişimin kutu grafiği (box plot) ile gösterimi (*: $p<0,05$, kutu grafiğinde ortanca, 1. çeyrek ve 3. çeyrek değerleri, minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir)

Tablo 4.3. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik verilerinin değişimleri

		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Değişim	p değeri*
NIHSS	Md (Q1-Q3)	13 (9 ile 16)	10 (7 ile 11)	-3 (-4 ile -2)	<0,001
	$\bar{x}\pm SD$	12,3 $\pm$ 3,9	9,2 $\pm$ 3,2	-3,05 $\pm$ 1,9	
BI	Md (Q1-Q3)	47 (34 ile 64)	69 (57,8 ile 80,3)	18 (13,0 ile 22,5)	<0,001
	$\bar{x}\pm SD$	50,1 $\pm$ 17,5	68,6 $\pm$ 14,1	18,6 $\pm$ 8,7	
mRS	Md (Q1-Q3)	4 (3 ile 4)	3 (2 ile 3)	-1 (-1 ile -1)	<0,001
	$\bar{x}\pm SD$	3,64 $\pm$ 0,91	2,8 $\pm$ 0,9	-0,87 $\pm$ 0,49	

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; BI: Barthel İndeksi; mRS: modifiye Rankin skalası; Md (Q1-Q3): ortanca (1.-3. çeyrek değeri); $\bar{x}\pm SD$: ortalama $\pm$ standart sapma; *:Wilcoxon testi

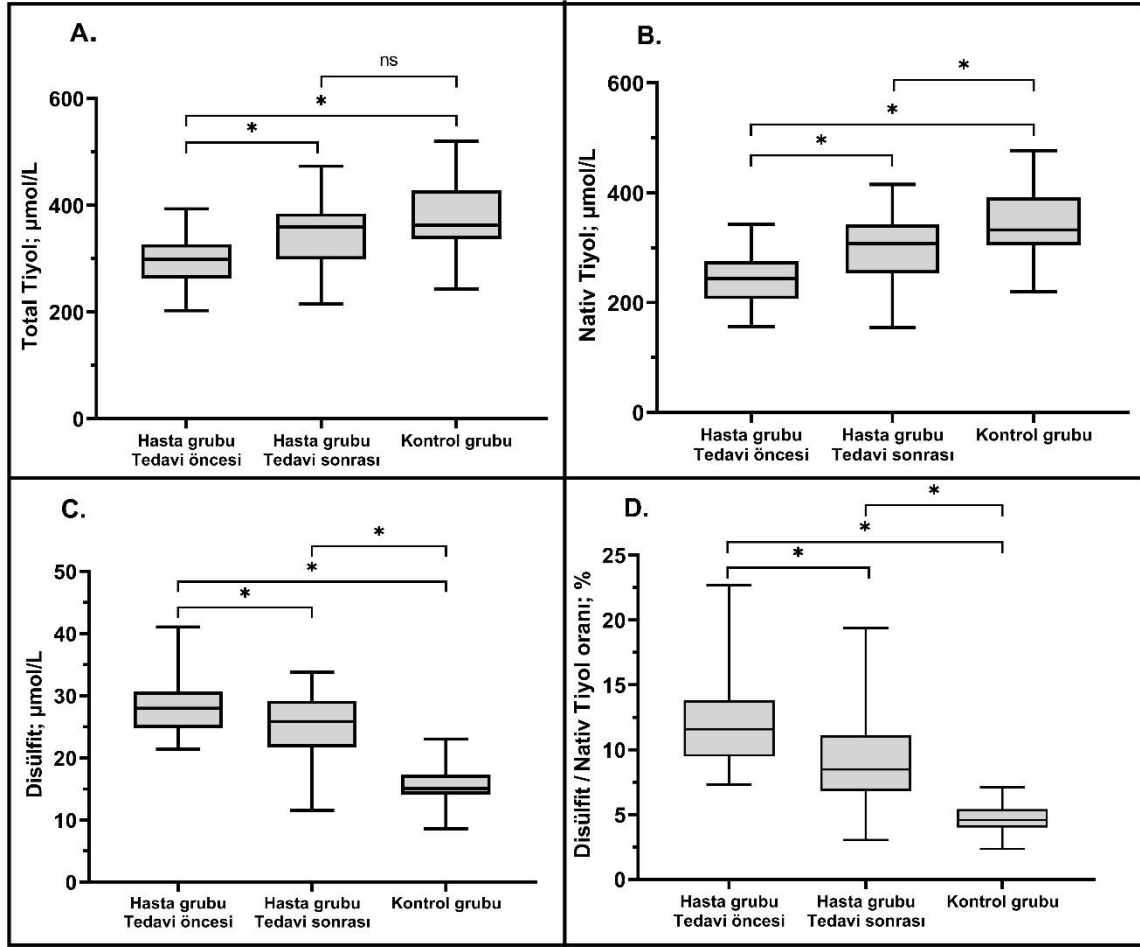
4.4. HÜCRE DIŞI TİYOL-DİSÜLFİT DENGESİ PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hücre dışı SH-SS dengesi parametreleri olan TT, SH, SS ve SS/SH yüzde oranı değerlerinin, hasta grubu içerisindeki tedavi öncesi ile tedavi sonrası değişimlerinin

değerlendirilmesi ve bu değerlerin kontrol grubu değerleri ile karşılaştırılması Tablo 4.4 ve Şekil 4.4'de gösterilmiştir.

Hasta grubunda, tedavi öncesi ortalama TT değerleri ($298,5 \pm 45,5$ $\mu\text{mol/L}$) kontrol grubuna ($371 \pm 65,3$ $\mu\text{mol/L}$) göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p < 0,001$). Hasta grubunda, tedavi öncesi ortalama SH değerleri ($242,1 \pm 46$ $\mu\text{mol/L}$) kontrol grubundan ($339,7 \pm 62,6$ $\mu\text{mol/L}$) anlamlı olarak düşüktü ($p < 0,001$). Tedavi öncesi ortalama SS değerleri ve SS/SH yüzde oranları hasta grubunda (sırasıyla $28,18 \pm 4,53$ $\mu\text{mol/L}$ ve $12,1 \pm 3,4$ %) kontrol grubundan (sırasıyla $15,63 \pm 3,1$ $\mu\text{mol/L}$ ve $4,7 \pm 1,0$ %) anlamlı olarak yüksek saptandı (ikisi içinde $p < 0,001$).

Hasta grubunda, tedavi sonrası ortalama TT değerlerinin ($345,8 \pm 57$ $\mu\text{mol/L}$) tedavi öncesi değerlerine ($242,1 \pm 46$ $\mu\text{mol/L}$) göre anlamlı olarak yükseldiği saptandı ($p < 0,001$). Hasta grubunun tedavi sonrası TT değerleri ile kontrol grubunun değerleri arasında ($371 \pm 65,3$ $\mu\text{mol/L}$) anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,075$). Hasta grubunda, tedavi sonrası ortalama SH değerlerinin ($295,3 \pm 58,7$ $\mu\text{mol/L}$) tedavi öncesi değerlerine ($242,1 \pm 46$ $\mu\text{mol/L}$) göre anlamlı olarak yükseldiği görüldü ($p < 0,001$). Hasta grubunun tedavi sonrası SH değerleri kontrol grubundan ($371 \pm 65,3$ $\mu\text{mol/L}$) istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p = 0,002$). Hasta grubunda, tedavi sonrası ortalama SS değerleri ve SS/SH yüzde oranlarının (sırasıyla $25,24 \pm 5,66$ $\mu\text{mol/L}$ ve $9,07 \pm 3,33$ %) tedavi öncesi değerlerine (sırasıyla $28,18 \pm 4,53$ $\mu\text{mol/L}$ ve $12,1 \pm 3,4$ %) göre anlamlı olarak düştüğü görüldü (ikisi içinde $p < 0,001$). Hasta grubunun tedavi sonrası SS değerleri ve SS/SH yüzde oranları kontrol grubundan anlamlı (sırasıyla $15,63 \pm 3,1$ $\mu\text{mol/L}$ ve $4,7 \pm 1,0$ %) olarak yüksekti ($p = 0,002$).



Şekil 4.4. Tiyol-disülfid dengesi parametrelerinin kutu grafiği (box plot) ile gösterimi (*: $p < 0,05$; ns: $p > 0,05$; kutu grafiğinde ortanca, 1. çeyrek ve 3. çeyrek değerleri, minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir)

Tablo 4.4. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası hücre dışı tiyol-disülfid dengesi parametrelerinin değişimlerinin değerlendirilmesi ve bu değerlerin kontrol grubu ile karşılaştırılması

		Hasta (n=42)			Kontrol (n=35)	p değerleri		
		Tedavi öncesi (<i>pre</i>)	Tedavi sonrası (<i>post</i>)	Değişim		<i>pre vs post</i> *	<i>pre vs Kontrol</i> **	<i>post vs Kontrol</i> **
Total Tiyol; $\mu\text{mol/L}$	Md (Q1-Q3)	298,8 (262,5 ile 326,8)	359,6 (298,6 ile 384,5)	48,8 (26,6 ile 65,8)	362,6 (336,9 ile 428)			
	$\bar{x} \pm \text{SD}$	298,5 $\pm$ 45,5	345,8 $\pm$ 57	47,3 $\pm$ 44,5	371 $\pm$ 65,3	<0,001	<0,001	0,075
Nativ Tiyol (SH); $\mu\text{mol/L}$	Md (Q1-Q3)	244 (206,7 ile 275,5)	307,2 (252,9 ile 342,2)	58,1 (25,7 ile 72,9)	332,3 (304,1 ile 392,2)			
	$\bar{x} \pm \text{SD}$	242,1 $\pm$ 46	295,3 $\pm$ 58,7	53,2 $\pm$ 45	339,7 $\pm$ 62,6	<0,001	<0,001	0,002
Disülfid (SS); $\mu\text{mol/L}$	Md (Q1-Q3)	27,96 (24,76 ile 30,68)	25,85 (21,68 ile 29,18)	-1,71 (-6,98 ile 0,82)	15,05 (14,1 ile 17,25)			
	$\bar{x} \pm \text{SD}$	28,18 $\pm$ 4,53	25,24 $\pm$ 5,66	-2,94 $\pm$ 5,96	15,63 $\pm$ 3,1	0,008	<0,001	<0,001
SS/SH yüzde oranı; %	Md (Q1-Q3)	11,6 (9,5 ile 13,8)	8,47 (6,8 ile 11,12)	-3,03 (-4,51 ile -1,83)	4,6 (4 ile 5,4)			
	$\bar{x} \pm \text{SD}$	12,1 $\pm$ 3,4	9,07 $\pm$ 3,33	-3,07 $\pm$ 3,34	4,7 $\pm$ 1,0	<0,001	<0,001	<0,001

Md (Q1-Q3): ortanca (1.-3. çeyrek değeri); $\bar{x} \pm \text{SD}$: ortalama $\pm$ standart sapma; *: Bağımlı örneklem t-testi (paired samples t-test); **: Student's t test

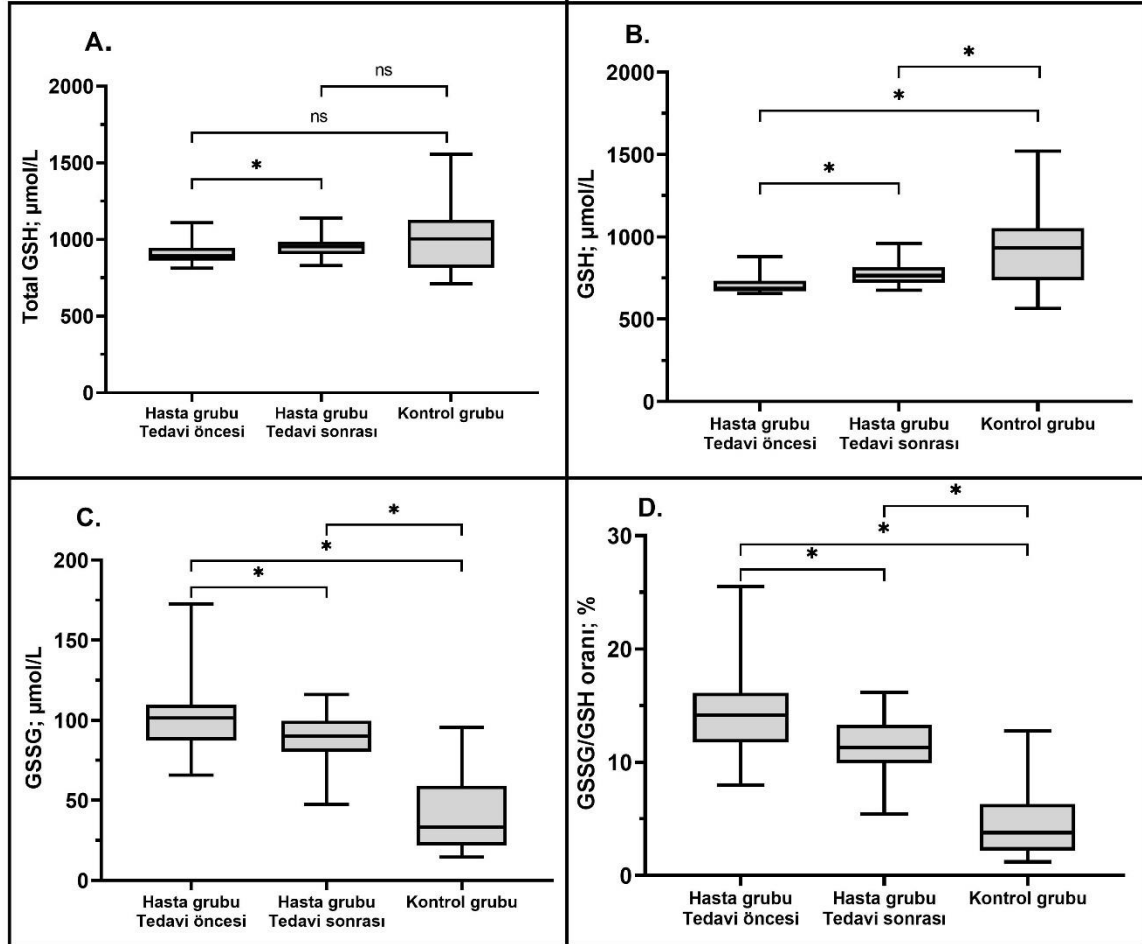
4.5. HÜCRE İÇİ OKSİDE-REDÜKTE GLUTATYON DENGESİ PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hücre içi SH-SS dengesi parametreleri olan TGSH, GSH, GSSG değerleri ve GGSG/GSH yüzde oranlarının hasta grubu içerisindeki tedavi öncesi ile tedavi sonrası değişimlerinin değerlendirilmesi ve bu değerlerin kontrol grubu değerleri ile karşılaştırılması Tablo 4.5 ve Şekil 4.5’de gösterilmiştir.

Hasta grubunda tedavi öncesi ortanca (Q1 ile Q3) TGSH değerleri 892 (861,9 ile 944,2 $\mu\text{mol/L}$) iken; kontrol grubunda 1003,7 (816,3 ile 1128,3) $\mu\text{mol/L}$ idi. TGSH değerleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,058$). Hasta grubunda ortanca (Q1 ile Q3) GSH değerleri (686,1 (669,1 ile 733,7) $\mu\text{mol/L}$) kontrol grubundan (932,7 (736,4 ile 1052,5) $\mu\text{mol/L}$) anlamlı olarak düşüktü ($p<0,001$). Ortanca (Q1 ile Q3) GSSG değerleri ve GSSG/GSH yüzde oranları hasta grubunda (sırasıyla 101,3 (87,3 ile 109,7) $\mu\text{mol/L}$ ve 14,1 (11,7 ile 16,1) %) kontrol grubundan (sırasıyla 33,3 (21,8 ile 59) $\mu\text{mol/L}$ ve 4,8 (2,1 ile 7,6) %) anlamlı olarak yüksek saptandı (ikisi içinde $p<0,001$).

Hasta grubunda, tedavi sonrası ortanca TGSH değerlerinin (951,4 (905,7 ile 985,2) $\mu\text{mol/L}$) tedavi öncesi değerlerine (892 (861,9 ile 944,2) $\mu\text{mol/L}$) göre anlamlı olarak yükseldiği saptandı ($p<0,001$). Hasta grubunun tedavi sonrası TGSH değerleri ile kontrol grubunun değerleri arasında (1003,7 (816,3 ile 1128,3) $\mu\text{mol/L}$) anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,208$). Hasta grubunda, tedavi sonrası ortanca GSH değerlerinin (765 (723 ile 818,7) $\mu\text{mol/L}$) tedavi öncesi değerlerine (686,1 (669,1 ile 733,7) $\mu\text{mol/L}$) göre anlamlı olarak yükseldiği görüldü ($p<0,001$). Hasta grubunun tedavi sonrası GSH değerleri kontrol grubundan (932,7 (736,4 ile 1052,5) $\mu\text{mol/L}$) istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p=0,001$). Hasta grubunda, tedavi sonrası ortanca GSSG değerleri ve GSSG/GSH yüzde oranlarının (sırasıyla 90 (80,2 ile 99,7) $\mu\text{mol/L}$ ve 11,3 (9,91 ile 13,3) %) tedavi öncesi değerlerine (sırasıyla 101,3 (87,3 ile 109,7) $\mu\text{mol/L}$ ve 14,1 (11,7 ile 16,1) %) göre anlamlı olarak düştüğü görüldü (ikisi

içinde $p<0,001$). Hasta grubunun tedavi sonrası GSSG değerleri ve GSSG/GSH yüzde oranları kontrol grubundan anlamlı (sırasıyla 33,3 (21,8 ile 59) $\mu\text{mol/L}$ ve 4,8 (2,1 ile 7,6) %) olarak yüksekti ($p<0,001$).



Şekil 4.5. Hücre içi okside/redükte glutatyon dengesi parametrelerinin kutu grafiği (box plot) ile gösterimi (*: $p<0,05$; ns: $p>0,05$; GSH: redükte glutatyon; GSSG: okside glutatyon; kutu grafiğinde ortanca, 1. çeyrek ve 3. çeyrek değerleri, minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir)

Tablo 4.5. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası hücre içi okside-redükte glutatyon dengesi parametrelerinin değişimlerinin değerlendirilmesi ve bu değerlerin kontrol grubu ile karşılaştırılması

		Hasta (N=42)			Kontrol (N=35)	p değerleri		
		Tedavi öncesi (<i>pre</i>)	Tedavi sonrası (<i>post</i>)	Değişim		<i>pre</i> vs <i>post</i> *	<i>pre</i> vs Kontrol**	<i>post</i> vs Kontrol**
Total Glutasyon; $\mu\text{mol/L}$	Md (Q1-Q3)	892(861,9 ile 944,2)	951,4(905,7 ile 985,2)	39(9,8 ile 83,8)	1003,7(816,3 ile 1128,3)	<0,001	0,058	0,208
	$\bar{x}\pm\text{SD}$	907,4 $\pm$ 60,3	950,6 $\pm$ 63,1	43,1 $\pm$ 60,8	1016,7 $\pm$ 212,1			
Redükte Glutasyon (GSH); $\mu\text{mol/L}$	Md (Q1-Q3)	686,1(669,1 ile 733,7)	765(723 ile 818,7)	67,4(30,4 ile 89,6)	932,7(736,4 ile 1052,5)	<0,001	<0,001	0,001
	$\bar{x}\pm\text{SD}$	705,3 $\pm$ 50,6	773,2 $\pm$ 65,8	68 $\pm$ 50,7	930 $\pm$ 219,8			
Okside Glutasyon (GSSG); $\mu\text{mol/L}$	Md (Q1-Q3)	101,3(87,3 ile 109,7)	90(80,2 ile 99,7)	-10,16(-16,61 ile -3,43)	33,3(21,8 ile 59)	<0,001	<0,001	<0,001
	$\bar{x}\pm\text{SD}$	101,1 $\pm$ 21,6	88,7 $\pm$ 15,4	-12,42 $\pm$ 21,88	43,4 $\pm$ 24,8			
GSSG-GSH yüzde oranı; %	Md (Q1-Q3)	14,1(11,7 ile 16,1)	11,3(9,91 ile 13,3)	-2,55(-3,84 ile -0,88)	4,8 (2,1 ile 7,6)	<0,001	<0,001	<0,001
	$\bar{x}\pm\text{SD}$	14,43 $\pm$ 3,35	11,6 $\pm$ 2,5	-2,84 $\pm$ 3,29	5,05 $\pm$ 3,19			

(Q1-Q3): ortanca (1.-3. çeyrek değeri); $\bar{x}\pm\text{SD}$: ortalama $\pm$ standart sapma; *:Wilcoxon testi; **: Mann-Whitney U testi

4.6. HASTALARIN TEDAVİ ÖNCESİ KLİNİK VERİLERİNİN, TEDAVİ ÖNCESİ HÜCRE DIŞI TİYOL-DİSÜLFİT VE HÜCRE İÇİ OKSİDE-REDÜKTE GLUTATYON DENGELERİ PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ

Hastaların tedavi öncesi NIHSS, BI ve mRS değerlerinin, tedavi öncesi hücre dışı SH-SS ve hücre içi GSSG-GSH dengesi parametreleri değerleri ile ilişkisi Tablo 4.6 gösterilmiştir.

Hastaların tedavi öncesi NIHSS skorları, tedavi öncesi TT ve SH değerleri ile anlamlı negatif korelasyon gösterirken, SS/SH yüzde oranı değerleri ile anlamlı pozitif korelasyon göstermekteydi (sırasıyla $\rho=-0,477$, $p=0,001$; $\rho=-0,498$, $p=0,001$ ve $\rho=0,512$, $p=0,001$). Tedavi öncesi NIHSS skorları ile tedavi öncesi SS düzeyleri arasında anlamlı olmayan pozitif yönde bir ilişki görüldü ($\rho=0,240$, $p=0,126$).

Tedavi öncesi NIHSS skorları ile tedavi öncesi TGSH düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($\rho=0,003$, $p=0,986$). Hastaların tedavi öncesi NIHSS skorları, tedavi öncesi GSH değerleri ile anlamlı negatif korelasyon gösterirken GSSG ve GSSG/GSH yüzde oranı değerleri ile anlamlı pozitif korelasyon göstermekteydi (sırasıyla $\rho=-0,404$, $p=0,008$; $\rho=0,476$, $p=0,001$ ve $\rho=0,514$, $p<0,001$).

Hastaların tedavi öncesi BI skorları ile tedavi öncesi TT düzeyleri arasında anlamlı olmayan pozitif yönde bir ilişki saptandı ($\rho=0,282$, $p=0,070$). Hastaların tedavi öncesi BI skorları, tedavi öncesi SH değerleri ile anlamlı pozitif korelasyon gösterirken SS/SH yüzde oranı değerleri ile anlamlı negatif korelasyon göstermekteydi (sırasıyla $\rho=0,322$, $p=0,038$ ve $\rho=-0,410$, $p=0,007$). Tedavi öncesi BI skorları ile tedavi öncesi SS düzeyleri arasında anlamlı olmayan negatif yönde bir ilişki görüldü ($\rho=-0,257$, $p=0,101$).

Tedavi öncesi BI skorları ile tedavi öncesi TGSH düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($\rho=0,103$, $p=0,514$). Hastaların tedavi öncesi BI skorları tedavi öncesi GSH değerleri ile anlamlı pozitif korelasyon gösterirken GSSG ve GSSG/GSH yüzde oranı değerleri

ile anlamlı negatif korelasyon göstermekteydi (sırasıyla $\rho = 0,529$, $p < 0,001$; $\rho = -0,463$, $p = 0,002$ ve $\rho = -0,565$, $p < 0,001$).

Hastaların tedavi öncesi mRS skorları ile tedavi öncesi TT ve SH düzeyleri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönde bir ilişki görüldü (sırasıyla $\rho = -0,301$, $p = 0,053$ ve $\rho = -0,300$, $p = 0,053$). Hastaların tedavi öncesi mRS skorları tedavi öncesi SS değerleri ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($\rho = 0,154$, $p = 0,331$). Tedavi öncesi mRS skorları ile tedavi öncesi SS/SH yüzde oranı düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($\rho = 0,315$, $p = 0,042$).

Tedavi öncesi mRS skorları ile tedavi öncesi TGSH düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($\rho = 0,095$, $p = 0,549$). Tedavi öncesi mRS skorları ile tedavi öncesi GSH düzeyleri arasında anlamlı olmayan negatif yönde bir ilişki saptandı ($\rho = -0,302$, $p = 0,052$). Hastaların tedavi öncesi mRS skorları, tedavi öncesi GSSG ve okside/GSH yüzde oranı değerleri ile anlamlı pozitif korelasyon göstermekteydi (sırasıyla $\rho = 0,461$, $p = 0,002$ ve $\rho = 0,481$, $p = 0,001$).

Tablo 4.6. Hastaların tedavi öncesi NIHSS, BI ve mRS skorlarının, tedavi öncesi hücre dışı tiyol-disülfid ve hücre içi okside-redükte glutasyon dengesi parametreleri ile ilişkisi

		<i>pre</i> -NIHSS	<i>pre</i> -BI	<i>pre</i> -mRS
Hücre dışı	<i>pre</i> -Total Tiyol; $\mu\text{mol/L}$	ρ	-0,477**	0,282
		p değeri	0,001	0,070
	<i>pre</i> -Nativ Tiyol (SH); $\mu\text{mol/L}$	ρ	-0,498**	0,322*
		p değeri	0,001	0,038
	<i>pre</i> -Disülfid (SS); $\mu\text{mol/L}$	ρ	0,240	-0,257
		p değeri	0,126	0,101
Hücre içi	<i>pre</i> -SS/SH yüzde oranı; %	ρ	0,512**	-0,410**
		p değeri	0,001	0,007
	<i>pre</i> -Total Glutasyon; $\mu\text{mol/L}$	ρ	0,003	0,103
		p değeri	0,986	0,514
	<i>pre</i> -Redükte Glutasyon (GSH); $\mu\text{mol/L}$	ρ	-0,404**	0,529**
		p değeri	0,008	<0,001
	<i>pre</i> -Okside Glutasyon (GSSG); $\mu\text{mol/L}$	ρ	0,476**	-0,463**
		p değeri	0,001	0,002
	<i>pre</i> -GSSG/GSH yüzde oranı; %	ρ	0,514**	-0,565**
		p değeri	<0,001	<0,001

pre: tedavi öncesi değerlendirme; ρ : Spearman korelasyon katsayısı; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; BI: Barthel İndeksi; mRS: modifiye Rankin skalası; *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$

4.7. HASTALARIN TEDAVİ SONRASI KLİNİK VERİLERİNİN, TEDAVİ SONRASI HÜCRE DIŞI TİYOL-DİSÜLFİT VE HÜCRE İÇİ OKSİDE-REDÜKTE GLUTATYON DENGELERİ PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ

Hastaların tedavi sonrası NIHSS, BI ve mRS değerlerinin tedavi sonrası hücre dışı SH-SS ve hücre içi GSSG-GSH dengesi parametreleri değerleri ile ilişkisi Tablo 4.7 gösterilmiştir.

Hastaların tedavi sonrası NIHSS skorları, tedavi sonrası TT ve SH değerleri ile anlamlı negatif korelasyon gösterirken SS/SH yüzde oranı değerleri ile anlamlı pozitif korelasyon göstermekteydi (sırasıyla $\rho = -0,309$, $p=0,047$; $\rho=-0,411$, $p=0,007$ ve $\rho= 0,454$, $p=0,003$). Tedavi sonrası NIHSS skorları ile tedavi sonrası SS düzeyleri arasında anlamlı olmayan pozitif yönde bir ilişki saptandı ($\rho= 0,273$, $p=0,080$).

Tedavi sonrası NIHSS skorları ile tedavi sonrası TGSH ve GSH düzeyleri ile anlamlı negatif korelasyon gösterirken GSSG ve GSSG/GSH yüzde oranı değerleri ile anlamlı pozitif korelasyon göstermekteydi (sırasıyla $\rho = -0,356$, $p=0,021$; $\rho=-0,448$, $p=0,003$; $\rho= 0,310$, $p=0,045$ ve $\rho= 0,409$, $p=0,007$).

Hastaların tedavi sonrası BI skorları ile tedavi sonrası TT düzeyleri arasında anlamlı olmayan pozitif yönde bir ilişki saptandı ($\rho= 0,246$, $p=0,116$). Hastaların tedavi sonrası BI skorları, tedavi sonrası SH değerleri ile anlamlı pozitif korelasyon gösterirken SS ve SS/SH yüzde oranı değerleri ile anlamlı negatif korelasyon göstermekteydi (sırasıyla $\rho= 0,327$, $p=0,035$; $\rho=-0,394$, $p=0,010$ ve $\rho=-0,517$, $p<0,001$).

Hastaların tedavi sonrası BI skorları, tedavi sonrası TGSH ve GSH değerleri ile anlamlı pozitif korelasyon gösterirken GSSG/GSH yüzde oranı değerleri ile anlamlı negatif korelasyon göstermekteydi (sırasıyla $\rho= 0,373$, $p=0,015$; $\rho=-0,503$, $p=0,001$ ve $\rho=-0,462$, $p=0,002$). Hastaların tedavi sonrası BI skorları ile tedavi sonrası GSSG düzeyleri arasında anlamlı olmayan negatif bir ilişki saptandı ($\rho=-0,277$, $p=0,076$).

Hastaların tedavi sonrası mRS skorları ile tedavi sonrası TT ve SH düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon, SS ve SS/SH yüzde oranı düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon görüldü (sırasıyla $\rho = -0,327$, $p = 0,034$; $\rho = -0,369$, $p = 0,016$; $\rho = 0,305$, $p = 0,049$ ve $\rho = 0,454$, $p = 0,003$).

Tedavi sonrası mRS skorları ile tedavi sonrası TGSH düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($\rho = -0,106$, $p = 0,503$). Tedavi sonrası mRS skorları ile tedavi sonrası GSH düzeyleri arasında anlamlı olmayan negatif yönde bir ilişki saptandı ($\rho = -0,290$, $p = 0,063$). Hastaların tedavi sonrası mRS skorları, tedavi sonrası GSSG ve GSSG/GSH yüzde oranı değerleri ile anlamlı pozitif korelasyon göstermekteydi (sırasıyla $\rho = 0,338$, $p = 0,029$ ve $\rho = 0,432$, $p = 0,004$).

Tablo 4.7. Hastaların tedavi sonrası NIHSS, BI ve mRS skorlarının, tedavi sonrası hücre dışı tiyol-disülfid ve hücre içi okside-redükte glutasyon dengesi parametreleri ile ilişkisi

		<i>post</i> -NIHSS	<i>post</i> -BI	<i>post</i> -mRS
Hücre dışı	<i>post</i> -Total Tiyol; $\mu\text{mol/L}$	ρ -0,309*	0,246	-0,327*
	p değeri	0,047	0,116	0,034
	<i>post</i> -Nativ Tiyol (SH); $\mu\text{mol/L}$	ρ -0,411**	0,327*	-0,369*
	p değeri	0,007	0,035	0,016
	<i>post</i> -Disülfid (SS); $\mu\text{mol/L}$	ρ 0,273	-0,394**	0,305*
	p değeri	0,080	0,010	0,049
Hücre içi	<i>post</i> -SS/SH yüzde oranı; %	ρ 0,454**	-0,517**	0,454**
	p değeri	0,003	<0,001	0,003
	<i>post</i> -Total Glutasyon; $\mu\text{mol/L}$	ρ -0,356*	0,373*	-0,106
	p değeri	0,021	0,015	0,503
	<i>post</i> -Redükte Glutasyon (GSH); $\mu\text{mol/L}$	ρ -0,448**	0,503**	-0,29
	p değeri	0,003	0,001	0,063
	<i>post</i> -Okside Glutasyon (GSSG); $\mu\text{mol/L}$	ρ 0,310*	-0,277	0,338*
	p değeri	0,045	0,076	0,029
	<i>post</i> -GSSG/GSH yüzde oranı; %	ρ 0,409**	-0,462**	0,432**
	p değeri	0,007	0,002	0,004

post: tedavi sonrası değerlendirme; ρ : Spearman korelasyon katsayısı; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; BI: Barthel İndeksi; mRS: modifiye Rankin skalası; *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$

4.8. HASTALARIN TEDAVİ ÖNCESİ HÜCRE DIŞI TİYOL-DİSÜLFİT VE HÜCRE İÇİ OKSİDE-REDÜKTE GLUTATYON DENGESİ PARAMETRELERİ İLE TEDAVİ SONRASI KLİNİK VERİLERİNİN İLİŞKİSİ

Hastaların tedavi öncesi hücre dışı SH-SS ve hücre içi GSSG-GSH dengesi parametreleri değerlerinin, tedavi sonrası NIHSS, BI ve mRS değerleri ile ilişkisi Tablo 4.8’de gösterilmiştir. Tedavi öncesi SS/SH ve GSSG/GSH yüzde oranları ile tedavi sonrası NIHSS, BI ve mRS değerleri ile ilişkisi Şekil 4.6’da gösterilmiştir.

Hastaların tedavi sonrası NIHSS skorları, tedavi öncesi TT ve SH değerleri ile anlamlı negatif korelasyon gösterirken SS ve SS/SH yüzde oranı değerleri ile anlamlı pozitif korelasyon göstermekteydi (sırasıyla $\rho = -0,460$, $p=0,002$; $\rho = -0,492$, $p=0,001$, $\rho = 0,309$, $p=0,047$ ve $\rho = 0,553$, $p<0,001$).

Tedavi sonrası NIHSS skorları ile tedavi öncesi TGSH düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($\rho = -0,006$, $p=0,970$). Tedavi sonrası NIHSS skorları, tedavi öncesi GSH ile anlamlı negatif korelasyon; GSSG ve GSSG/GSH yüzde oranı değerleri ile anlamlı pozitif korelasyon göstermekteydi (sırasıyla $\rho = -0,443$, $p=0,003$; $\rho = 0,550$, $p<0,001$ ve $\rho = 0,588$, $p<0,001$).

Hastaların tedavi sonrası BI skorları ile tedavi öncesi TT düzeyleri arasında anlamlı olmayan pozitif yönde bir ilişki saptandı ($\rho = 0,292$, $p=0,060$). Hastaların tedavi sonrası BI skorları, tedavi öncesi SH değerleri ile anlamlı pozitif korelasyon; SS/SH yüzde oranı değerleri ile anlamlı negatif korelasyon göstermekteydi (sırasıyla $\rho = 0,333$, $p=0,031$ ve $\rho = -0,387$, $p=0,011$). Hastaların tedavi sonrası BI skorları ile tedavi öncesi SS düzeyleri arasında anlamlı olmayan negatif yönde bir ilişki saptandı ($\rho = -0,253$, $p=0,106$).

Tedavi sonrası BI skorları ile tedavi öncesi TGSH düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($\rho = 0,108$, $p=0,496$). Hastaların tedavi sonrası BI skorları, tedavi öncesi GSH

değerleri ile anlamlı pozitif korelasyon gösterirken GSSG ve GSSG/GSH yüzde oranı değerleri ile anlamlı negatif korelasyon göstermekteydi (sırasıyla $\rho = 0,535$, $p < 0,001$; $\rho = -0,482$, $p = 0,001$ ve $\rho = -0,576$, $p < 0,001$).

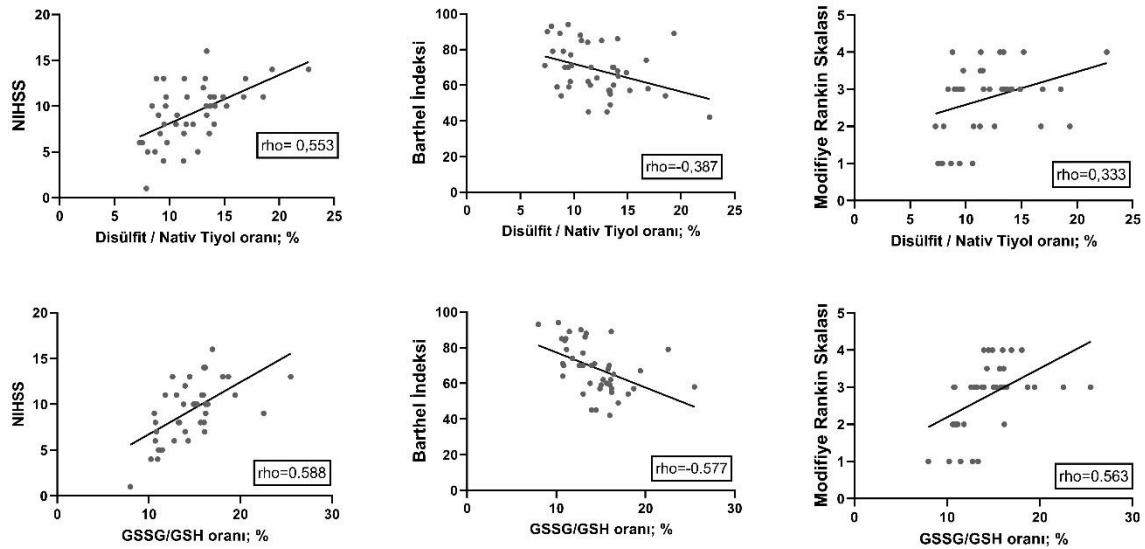
Hastaların tedavi sonrası mRS skorları ile tedavi öncesi TT ve SH düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon, SS/SH yüzde oranı düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon görüldü (sırasıyla $\rho = -0,313$, $p = 0,044$; $\rho = -0,313$, $p = 0,043$ ve $\rho = 0,333$, $p = 0,031$). Hastaların tedavi sonrası mRS skorları ile tedavi öncesi SS düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($\rho = 0,130$, $p = 0,412$).

Tedavi sonrası mRS skorları ile tedavi öncesi TGSH düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($\rho = 0,131$, $p = 0,407$). Tedavi sonrası mRS skorları ile tedavi öncesi GSH düzeyleri arasında anlamlı negatif yönde bir ilişki saptandı ($\rho = -0,314$, $p = 0,043$). Hastaların tedavi sonrası mRS skorları, tedavi öncesi GSSG ve GSSG/GSH yüzde oranı değerleri ile anlamlı pozitif korelasyon göstermekteydi (sırasıyla $\rho = 0,566$, $p < 0,001$ ve $\rho = 0,563$, $p < 0,001$).

Tablo 4.8. Hastaların tedavi öncesi hücre dışı tiyol-disülfid ve hücre içi okside-redükte glutatyon dengesi parametreleri ile tedavi sonrası NIHSS, BI ve mRS skorlarının ilişkisi

		<i>post</i> -NIHSS	<i>post</i> -BI	<i>post</i> -mRS
Hücre dışı	<i>pre</i> -Total Tiyol; $\mu\text{mol/L}$	rho -0,460**	0,292	-0,313*
	p değeri	0,002	0,060	0,044
	<i>pre</i> -Nativ Tiyol (SH); $\mu\text{mol/L}$	rho -0,492**	0,333*	-0,313*
	p değeri	0,001	0,031	0,043
	<i>pre</i> -Disülfid (SS); $\mu\text{mol/L}$	rho 0,309*	-0,253	0,130
Hücre içi	p değeri	0,047	0,106	0,412
	<i>pre</i> -SS/SH oranı; %	rho 0,553**	-0,387*	0,333*
	p değeri	0,000	0,011	0,031
	<i>pre</i> -Total Glutatyon; $\mu\text{mol/L}$	rho -0,006	0,108	0,131
	p değeri	0,970	0,496	0,407
Hücre içi	<i>pre</i> -Redükte Glutatyon (GSH); $\mu\text{mol/L}$	rho -0,443**	0,535**	-0,314*
	p değeri	0,003	0,000	0,043
	<i>pre</i> -Okside Glutatyon (GSSG); $\mu\text{mol/L}$	rho 0,550**	-0,482**	0,566**
	p değeri	0,000	0,001	0,000
	<i>pre</i> -GSSG/GSH yüzde oranı; %	rho 0,588**	-0,576**	0,563**
	p değeri	0,000	0,000	0,000

pre: tedavi öncesi değerlendirme; *post*: tedavi sonrası değerlendirme; rho: Spearman korelasyon katsayısı; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; BI: Barthel İndeksi; mRS: modifiye Rankin skalası; *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$



Şekil 4.6. Tedavi öncesi disülfid/nativ tiyol ve okside/redükte glutatyon yüzde oranlarının tedavi sonrası NIHSS, Barthel indeksi ve modifiye Rankin skalası değerleri ile ilişkisi (NIHSS: The National Institutes of Health Stroke Scale, GSH: redükte glutatyon, GSSG: okside glutatyon, rho: spearman korelasyon katsayısı)

4.9. HASTALARIN HÜCRE DIŞI TİYOL-DİSÜLFİT VE HÜCRE İÇİ OKSİDE-REDÜKTE GLUTATYON DENGESİ PARAMETRELERİNDEKİ DEĞİŞİMLER İLE KLİNİK VERİLERİNDEKİ DEĞİŞİMLERİN İLİŞKİSİ

Hastaların hücre dışı SH-SS ve hücre içi GSSG-GSH dengesi parametreleri değerlerindeki değişimler ile NIHSS, BI ve mRS değerlerindeki değişimlerin ilişkisi Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Hastaların NIHSS skorlarındaki değişim ile TT ve SH değerlerindeki değişim arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $\rho = -0,454$, $p=0,003$ ve $\rho = -0,379$, $p=0,013$). NIHSS skorlarındaki değişim ile SS ve SS/SH yüzde oranı düzeylerindeki değişim arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $\rho = -0,191$, $p=0,226$ ve $\rho = 0,151$, $p=0,341$).

NIHSS skorlarındaki değişim ile TGSH ve GSH düzeylerindeki değişimler arasında anlamlı negatif korelasyon; GSSG/GSH yüzde oranı değerlerindeki değişim arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $\rho = -0,343$, $p=0,026$; $\rho = -0,484$, $p=0,003$; ve $\rho = 0,326$, $p=0,035$).

Hastaların BI skorlarındaki değişim ile TT ve SH değerlerindeki değişim arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $\rho = 0,550$, $p<0,001$ ve $\rho = 0,493$, $p=0,001$). Hastaların BI skorlarındaki değişim ile SS düzeylerindeki değişim arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($\rho = 0,103$, $p=0,516$). Hastaların BI skorlarındaki değişim ile SS/SH yüzde oranı düzeylerindeki değişim arasında anlamlı olmayan negatif yönde bir ilişki saptandı ($\rho = -0,228$, $p=0,146$).

Hastaların BI skorlarındaki değişim ile TGSH değerlerindeki değişim arasında anlamlı olmayan pozitif bir ilişki göstermekteydi ($\rho = 0,271$, $p=0,082$). Hastaların BI skorlarındaki değişim ile GSH değerlerindeki değişim arasında anlamlı pozitif korelasyon, GSSG/GSH yüzde oranı değerlerindeki değişim arasında negatif bir korelasyon saptandı (sırasıyla $\rho = 0,423$,

$p=0,005$ ve $\rho=-0,370$, $p=0,016$). Hastaların BI skorlarındaki değişim ile GSSG düzeylerindeki değişim arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($\rho=0,192$, $p=0,076$).

Hastaların mRS skorlarındaki değişim ile TT ve SH değerlerindeki değişim arasında anlamlı negatif korelasyon, SS/SH yüzde oranı düzeylerindeki değişim arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $\rho=-0,346$, $p=0,025$; $\rho=-0,415$, $p=0,006$ ve $\rho=0,382$, $p=0,013$). Hastaların mRS skorlarındaki değişim ile SS değerlerindeki değişim arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($\rho=0,080$, $p=0,614$).

mRS skorlarındaki değişim ile TGSH ve GSH düzeylerindeki değişim arasında anlamlı olmayan negatif yönde bir ilişki saptandı (sırasıyla $\rho=-0,201$, $p=0,202$ ve $\rho=-0,208$, $p=0,186$). mRS skorlarındaki değişim ile GSSG ve GSSG/GSH yüzde oranı değerlerindeki değişimler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $\rho=0,016$, $p=0,920$ ve $\rho=0,143$, $p=0,365$).

Tablo 4.9. Hastaların hücre dışı tiyol-disülfid ve hücre içi okside-redükte glutatyon dengesi parametrelerindeki değişimler ile NIHSS, BI ve mRS skorlarındaki değişimler arasındaki ilişki

			Δ -NIHSS	Δ -BI	Δ -mRS
Hücre dışı	Δ -Total Tiyol; $\mu\text{mol/L}$	ρ	-0,454**	0,550**	-0,346*
		p değeri	0,003	<0,001	0,025
	Δ -Nativ Tiyol (SH); $\mu\text{mol/L}$	ρ	-0,379*	0,493**	-0,415**
		p değeri	0,013	0,001	0,006
	Δ -Disülfid (SS); $\mu\text{mol/L}$	ρ	-0,191	0,103	0,08
		p değeri	0,226	0,516	0,614
Hücre içi	Δ -SS/SH oranı	ρ	0,151	-0,228	0,382*
		p değeri	0,341	0,146	0,013
	Δ -Total Glutatyon; $\mu\text{mol/L}$	ρ	-0,343*	0,271	-0,201
		p değeri	0,026	0,082	0,202
	Δ -Redükte Glutatyon (GSH); $\mu\text{mol/L}$	ρ	-0,484**	0,423**	-0,208
		p değeri	0,001	0,005	0,186
	Δ -Okside Glutatyon (GSSG); $\mu\text{mol/L}$	ρ	0,164	-0,205	0,016
		p değeri	0,298	0,192	0,92
	Δ -GSSG/GSH yüzde oranı	ρ	0,326*	-0,370*	0,143
		p değeri	0,035	0,016	0,365

Δ : tedavi sonrası değerlendirme ile tedavi öncesi değerlendirme arasındaki fark; ρ : Spearman korelasyon katsayısı; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; BI: Barthel İndeksi; mRS: modifiye Rankin skalası; *: $p<0,05$; **: $p<0,01$

5. TARTIŞMA

İnme hastalarında oksidatif stresin ilerleyici hasarda ana etkenlerden olduğu, inmenin akut döneminde SH-SS dengesinin bozulduğu ve inmeli hastalarda SH değerlerinin düştüğü bilinmektedir. Ancak inmenin subakut döneminde hem hücre dışı SH-SS, hem hücre içi GSSG-GSH dengelerinin birlikte değerlendirildiği bir çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır. Bu dengelerin subakut inme hastalarındaki durumunun ve bu durumun hasta klinik verileri ve rehabilitasyon süreciyle olan ilişkisinin anlaşılması; var olan tedavi yöntemlerine katkıda bulunabilmesine, yeni tedavi modaliteleri geliştirilebilmesine veya hasta prognoz değerlendirilmesine olanak sağlayabilecektir.

Bu çalışmada, subakut dönemde inme rehabilitasyonu alan hastalarda NIHSS skorları ile belirlenen hastalık şiddeti, BI skorları ile belirlenen günlük yaşam aktivitelerini yerine getirebilme becerileri ve mRS skorları ile belirlenen fonksiyonel bağımsızlık dereceleri ile değerlendirilen klinik verilerin; tedavi süreleri boyunca anlamlı olarak düzeldiği görüldü. Hastaların tedavi başlamadan önce tedavi öncesi hücre dışı ve hücre içi tiyol redoks sistem dengelerinde yer alan, oksidan parametre düzeylerinin (SS, GSSG) ve oksidan/antioksidan oranlarının (SS/SH, GSSG/GSH) kontrol grubundan yüksek, antioksidan düzeylerinin (SH, GSH) de kontrol grubundan düşük olduğu saptandı. Bununla birlikte tedavi süreci ile bu dengelerin oksidan taraftan antioksidan tarafa doğru değiştiği gösterilmesine rağmen kontrol grubundan halen düşük olduğu saptandı. Rehabilitasyon öncesi NIHSS, BI ve mRS ölçeklerindeki daha iyi skorların hem hücre dışı hem de hücre içi antioksidan parametreleri ile pozitif ve oksidan parametreler ile negatif ilişkisi olduğu görüldü. Rehabilitasyon sonrası da NIHSS, BI ve mRS ölçeklerindeki daha iyi skorların hem hücre dışı hem de hücre içi antioksidan parametreleri ile pozitif ve oksidan parametreler ile negatif ilişkisi olduğu görüldü. Hem hücre dışı hem de hücre içi antioksidan parametrelerindeki artışın NIHSS, BI ve mRS ölçeklerindeki tedavi sonrası düzelme ile ilişkili olduğu gösterildi. Tedavi öncesi hem SS/SH

hem de GSSG/GSH oranlarındaki düşüklüğün tedavi sonrası NIHSS, BI ve mRS ölçeklerindeki daha iyi skorlar ile ilişkili olması nedeniyle hücre içi ve hücre dışı tiyol gruplarının tedavi sonrası iyileşme durumunu öngörücü potansiyeli olabileceğini ortaya koymaktadır.

Literatürde, oksidatif stresin, inmenin hem patofizyolojisiyle hem de inme sonrası gelişen komplikasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Aronowski and Zhao, 2011). Nöronların yüksek metabolik ve düşük rejenerasyon hızları nedeniyle oksidatif hasara oldukça duyarlı olması, oksidatif stresin nöronlar üzerindeki etkisini daha fazla arttırabilmektedir (Li et al., 2016a, Cenini, Lloret and Cascella, 2019, Ozugur, Kunz and Straka, 2020, Chen et al., 2020b). Hem hemorajik inme hem de iskemik inmede farklı mekanizmalar ile de olsa oksidatif stres görülmektedir (Wang et al., 2020, Duan et al., 2016, Shao et al., 2020). Hücre yıkım ürünleri kaynaklı demir iyonları, hem ve trombin gibi metabolitlerin serbest radikallerin salınmasına sebep olması ve bu süreçte mikrogliya ve nötrofil gibi hücreler aracılığı ile oluşan inflamatuvar cevabın serbest radikal salınımını arttırması; hemorajik inmede oksidatif stresin ana sebepleri olarak gösterilmektedir (Duan et al., 2016). İskemik inmede ise hem inme hem de buna bağlı gelişen iskemi-reperfüzyon hasarı oksidatif stresi tetiklemektedir (Wang et al., 2020). İskemik inme, kan akımının azalması sonucu glukoz ve oksijen ihtiyacının sağlanamaması nedeniyle artan hücre içi kalsiyum, sodyum ve ADP'nin mitokondileri uyarması sonucu ROS artmasına neden olmaktadır (Xing et al., 2012). İskemi sonrasında kan akımının tekrar sağlanmasına bağlı oluşan iskemi-reperfüzyon hasarı, artan enerji ihtiyacının karşılanması için artan enerji üretim mekanizmaları sırasında ortama artmış hidrojen katyonları ile beraber serbest radikal salınımına neden olmaktadır (Shao et al., 2020). Sonuç olarak iskemik inme ve beraberinde gelen iskemi-reperfüzyon hasarı, artmış oksidan ajanlar aracılığı ile mitokondriyal fonksiyonların bozulmasına, sitozolik kalsiyum düzeylerinde patolojik artışa, apoptotik ve otofajik yolların aktivasyonuna, sitozolik asidifikasyona, trombosit aktivasyonu ve agregasyonuna, lökosit infiltrasyonuna, kompleman aktivasyonuna, artmış

oksidatif/nitrozatif stres nedeniyle DNA, protein ve lipid moleküllerinin oksidasyonuna neden olarak daha kötü inme çıktılarına sebep olmaktadır (Shao et al., 2020, Hashemilar et al., 2020, Wang et al., 2020). İnme sonrası oksidatif DNA hasarının altı aya kadar devam edebileceği gösterilmiştir (Li et al., 2018). Antioksidanların ise hem iskemik hem de hemorajik inmede apoptozisi, otofajiyi, nöroinflamasyonu ve oksidatif stres kaynaklı diğer hasarları azaltarak daha iyi inme sonuçlarının elde edilmesini sağladığı gösterilmiştir (Shao et al., 2020, Hashemilar et al., 2020).

Bu tez çalışmasında, subakut iskemik inme hastalarında, tedavi öncesi antioksidan belirteçler olan SH ve GSH seviyelerinde düşüklük, oksidan belirteçler olan SS ve GSSG düzeylerinde yükseklik bulunmuştur. Bu sonuçlar hücre içi ve hücre dışı tiyol redoks mekanizmaları üzerinden inme hastalarında oksidatif stres olduğunu göstermektedir. Literatürde inme ile oksidatif stres ilişkisini değerlendirmek için çeşitli oksidatif stres belirteçleri çalışılmıştır. Zheng ve ark. (Zheng et al., 2020) yaptıkları çalışmalarında akut inme sonrası 3. gün hemorajik ve iskemik inmeli hastaların sağlıklı gönüllülere göre daha düşük SOD ve total antioksidan kapasite (TAC) değerlerine sahip olduklarını ve aynı zamanda NIHSS ile belirlenen daha şiddetli nörolojik bozukluğu olanlarda daha da düşük SOD ve TAC değerlerine sahip olduklarını göstermişlerdir. Wang ve ark. (Wang et al., 2019) inme sonrası 24 saat içinde değerlendirilen oksidan LDL/HDL ve oksidan LDL/LDL oranlarının 90. gün ve 12. ay mRS skorları ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ghonimi ve ark. (Ghonimi, Mahdy and Abdel Salam, 2019) akut iskemik inme hastalarında ilk 24 saat içerisinde değerlendirilen TAC düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu ve 3 ay sonra daha kötü inme kliniği (mRS>2) olan hastalarda ise daha da düşük olduğunu ve TAC değerleri ile NIHSS skorları arasında negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Böylece antioksidan kapasite düzeylerinin prognostik bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür (Ghonimi, Mahdy and Abdel Salam, 2019). Milanlıoğlu ve ark. (Milanlioglu et al., 2016) akut iskemik inmeli hastalarda 1.

gün, 5. gün ve 21. gün CAT, MDA, SOD ve GSH-Px düzeyleri ile oksidatif stres durumunu değerlendirmiş ve oksidatif stresin arttığını ve antioksidan enzim aktivelerinin azaldığını ortaya koymuşlardır. Bu durumu iskemik inme patogenezi ile ilişkilendirmişlerdir (Milanlioglu et al., 2016). Cichon ve ark. (Cichon et al., 2015) ise inme sonrası hastalarda plazma protein karbonil gruplarının ve protein 3-nitrotirozin seviyelerinin arttığını, plazma SH seviyelerinin azaldığını ve eritrosit CAT aktivitesinin azaldığını ve böylece inme hastalarında oksidatif ve nitrozatif stres olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu tez çalışmasında da subakut inme hastalarında hücre içi ve hücre dışı SH-SS dengelerinin SS tarafına kayması ve SS gruplarının artması, artmış oksidatif stresi göstermekte ve buna bağlı oksidatif hasar olduğu düşüncesini desteklemektedir. Aynı zamanda başvuru anındaki daha iyi NIHSS, BI ve mRS skorlarının antioksidan belirteçler ile pozitif ve oksidan belirteçler ile negatif yönde ilişkili olması, oksidatif stresi azaltıp antioksidan kapasitenin artırılmasının daha iyi inme kliniği sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Hücre içi ve hücre dışı SH gruplarının yüksek elektrofilik özelliği sayesinde ROS'ları ortamdan uzaklaştırma kapasitelerinin bulunduğu (Baba and Bhatnagar, 2018), oksidatif strese karşı ilk savunma mekanizmalarından biri olduğu bilinmektedir ve SS gruplarının artmasının ise oksidatif stresin belirteci olduğu ortaya konulmuştur (Oliveira and Laurindo, 2018, Alisik and Isik, 2021). Bu nedenle bu dengenin her iki tarafının her iki tarafının birlikte değerlendirilmesi bu sistemdeki değişimi daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Erel ve Neselioglu tarafından geliştirilen test sayesinde serum veya plazmada dinamik SH-SS dengesinin hem antioksidan olan SH hem de oksidan komponenti olan indirgenebilir SS düzeyleri kolaylıkla ölçülebilir olmuştur (Erel and Neselioglu, 2014). Akut inme hastalarında SH-SS dengesinin değerlendirildiği iki farklı çalışmada SS seviyesinde anlamlı olmayan bir artış ile beraber SH seviyelerinde düşüş olduğunu ortaya koymuşlardır (Yılmaz et al., 2018, Bektas et al., 2016). SH-SS dengesinin sadece SH komponentinin bakıldığı başka bir çalışmada

ise inme sonrası hastalarda SH düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (Oliveira and Laurindo, 2018). Tsai ve ark. (Tsai et al., 2014) ise akut iskemik inmeli hastalarda SH düzeylerinin sağlıklı gönüllülere göre düştüğünü göstermişlerdir ve SH düzeylerinin büyük damar hastalığı olanlarda küçük damar hastalığı olanlara göre daha fazla düşük olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca düşük SH seviyelerinin 3 ay sonraki daha kötü inme kliniği ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Tsai et al., 2014). Benzer şekilde Musumeci ve ark. (Musumeci et al., 2013) serum SH düzeylerinin inme hastalarında kontrol grubuna göre azaldığını ortaya koymuşlardır. Cichon ve ark. (Cichon et al., 2015) da inme sonrası hastalarda plazma SH düzeylerinde düşüklük olduğunu göstermişlerdir. Literatürdeki bu çalışmalarda da görüldüğü gibi inme hastalarında SH düzeylerinin düştüğü hatta inme şiddeti ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalarda bir redoks sistemi olan SH-SS dengesinin ya SS tarafının çalışılmamış olduğu ya da her iki komponentinin de değerlendirildiği iki çalışmanın ise sadece akut inme hastalarında yapılmış olduğu görülmüştür. Bu durum hem hücre içi hem de hücre dışı bileşenleri olan ve aynı zamanda hem oksidan hem de antioksidan komponentleri olan SH-SS dengelerinin, inmenin post-akut döneminde daha bütüncül olarak değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Bildiğimize göre bu çalışma, inmenin subakut döneminde hem hücre dışı SH-SS dengesinin hem hücre içi GSSG/GSH dengesinin ve bu dengelerin her iki komponentinin de birlikte çalışıldığı ve klinik veriler ile bu dengeler arasındaki ilişkinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bu çalışmada literatüre benzer şekilde subakut inme hastalarında başvuru ve taburculuk sırasında anlık olarak değerlendirilen SH gruplarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Buna ek olarak artmış SS düzeylerinin görülmesi ve SS/SH oranlarının yüksek olması, inme hastalarında SH-SS dengesinin SS tarafına kaydığını ve bu dengede yetersizlik oluşturduğunu göstermektedir. Benzer durumun hücre içi GSSG-GSH dengesinde de görülmesi, tiyol redoks sistemlerinin hem hücre içi hem de hücre dışında bozulduğunu ve bu bozulmanın inme kliniğinde rol oynadığını düşündürmektedir.

İnmenin şiddeti ve klinik verileri ile tiyol grupları gibi oksidatif stres belirteçleri arasındaki ilişki çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Leinonen ve ark. (Leinonen et al., 2000) 2. ve 7. günde değerlendirdikleri serum SH gruplarının; 1. gün, 3. ay, 6. ay ve 12. ayda değerlendirdikleri NIHSS skorları ortalaması ile negatif yönde ve BI skorları ortalaması ile pozitif yönde ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Bektaş ve ark. (Bektas et al., 2016) akut inme hastalarında SH seviyelerindeki düşüklüğün, NIHSS ile değerlendirilen şiddetli hastalık ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Tsai ve ark. başlangıçtaki düşük SH seviyelerinin, 3 ay sonraki daha kötü inme kliniği ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Tsai et al., 2014). Benzer şekilde Musumeci ve ark. (Musumeci et al., 2013) şiddetli inme kliniği olan hastalarda olmayanlara göre, serum SH düzeylerinin daha düşük olduğunu ortaya koymuşlardır. Manolescu ve ark. (Manolescu et al., 2011) son 90 gün içinde inme geçiren hastaların, başvuru anındaki SH seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu ancak 2 haftalık rehabilitasyon programı sonrasında SH düzeylerinin kontrol grubu ile anlamlı farklılık oluşturmadığını göstermişlerdir. BI değerlerinde ise tedavi ile anlamlı yükselme olduğunu göstermişler ve tedavi sonrası BI değerlerinin serum protein olmayan SH düzeyleri ile pozitif yönde bir ilişkisi olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda oksidan belirteçlerden olan protein karbonil gruplarının ise başvuru anında kontrol grubuna göre yüksek olarak bulmuşlar ve tedavi ile anlamlı olarak düştüğünü göstermişlerdir (Manolescu et al., 2011). İnme ve sonrasındaki hastalık klinik değerlendirme ölçekleri ile SH gruplarının ilişkili olması, hastalık şiddeti ve hastaların fonksiyonel durumu ile tiyol redoks sistemlerinin ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu tez çalışmasında değerlendirilen NIHSS, BI ve mRS ölçeklerindeki daha kötü skorlar ile antioksidan seviyelerdeki düşüklüğün ve oksidan parametrelerdeki yüksekliğin ilişkili olması; SH-SS ve GSSG-GSH dengelerindeki bozulmanın hastalık şiddeti ile ilişkili mekanizmalardan biri olabileceğini düşüncesini desteklemektedir. Bununla birlikte tedavi öncesi değerlendirilen SS/SH ve GSSG/GSH oranlarının, tedavi sonrası NIHSS, BI ve mRS

skorları ile ilişkili olması; tiyol redoks sistemlerinin prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği potansiyeli olduğunu düşündürmektedir.

Konvansiyonel fizyoterapi, robot-destekli terapi, görev-spesifik rehabilitasyon uygulamaları kombinasyonu gibi çeşitli inme rehabilitasyon programlarının inme hastalarında fonksiyonel iyileşme sağladığı gösterilmiştir (Veerbeek et al., 2017, da Silva et al., 2020, Thant et al., 2019, Jaqueline da Cunha et al., 2020, Dey et al., 2019). Çalışmamızda rehabilitasyon programının, antioksidan düzeylerde yükselme ve oksidan belirteçlerde düşüş sağlanması ve bu durumun NIHSS, BI ve mRS skorlarındaki düzelme ile birlikte görülmesi rehabilitasyon programının oksidatif stresi azalttığını ve klinik iyileşme sağladığını işaret etmektedir. Yapılan bir çalışmada post stroke hastalarda çok düşük frekanslı magnetoterapi uygulamasının; SH gruplarında anlamlı artış, tiyobarbiturik asit reaktif substansları (TBARS) ve karbonil gruplarında anlamlı düşüş sağladığını ve bunun yanında Günlük Yaşam Aktivitesi (Activities of Daily Living (ADL)), Mini-Mental Durum Değerlendirme (Mini-Mental State Examination (MMSE)) ve Geriatrik Depresyon Skalası (GDS) ölçeklerinde anlamlı düzelme olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca ADL skorlarındaki artışın; SH seviyelerindeki artış ile ve TBARS ve karbonil gruplarındaki düşüş ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (Cichon et al., 2018). Bir başka çalışmada ise ADL, MMSE ve GDS skorlarında anlamlı düzelme ile SOD ve CAT seviyelerindeki artış arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiş (Cichon et al., 2017). Yeh ve ark. (Yeh et al., 2017) yaptıkları çalışmada İnme Etki Skalası (Stroke Impact Scale (SIS) total ve fiziksel aktivite), mRS ve Wolf Motor Fonksiyon Testinin (WMFT) fonksiyonel beceri alt skalası skorlarının, 4 haftalık rehabilitasyon programından sonra anlamlı olarak düzeldiğini ve aynı zamanda oksidatif stresin düştüğünü de MDA değerlerinin düşüşü ile göstermişlerdir. Tedavi öncesi MDA değerlerinin tedavi sonrası üst ekstremit motor fonksiyonu (WMFT-performans süresi skalası) ile anlamlı, mRS değerleri ile neredeyse anlamlı ve SIS ile de negatif yönde anlamlı olmayan bir ilişkisi olduğunu göstermişlerdir (Yeh et al., 2017). Total peroksit,

NO metabolitleri, TAC, bakır/çinko SOD ve serum ürat seviyelerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, 7. gün rehabilitasyona alınan inme hastalarında kontrol grubuna göre artmış total peroksit, NO metabolitleri ve azalmış TAC, bakır/çinko SOD ve serum ürat seviyeleri olduğu gösterilmiştir. 6 haftalık reahabilitasyon uygulamasının, NIHSS ve BI skorlarında anlamlı, mRS’de anlamlı olmayan bir düzelme ile birlikte antioksidan seviyelerde anlamlı artış ve oksidan düzeylerde anlamlı düşüş olduğu gösterilmiştir. Ayrıca rehabilitasyon tedavisi öncesinde kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük saptadıkları antioksidan belirteçlerde, rehabilitasyon sonrasında ise kontrol grubu ile fark olmadığını göstermişlerdir. Oksidan belirteçlerdeki anlamlı yüksekliğin tedavi sonrasında da devam ettiği gösterilmiştir (Ciancarelli et al., 2013). Hsieh ve ark. (Hsieh et al., 2014) 61 post-stroke hastasında 4 haftalık rehabilitasyon programı öncesi ve sonrası Fugl-Meyer Değerlendirmesi (FMA) ve Medical Research Council (MRC) ölçekleri ile DNA oksidasyon belirteci olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozinin (8-OHdG) ilişkisini inceledikleri çalışmada; FMA ve MRC skorlarında anlamlı düzelme ve birlikte 8-OHdG ile değerlendirilen DNA oksidasyonunun da anlamlı olarak düştüğünü göstermişlerdir. Aynı zamanda başvuru anındaki 8-OHdG değerlerinin, tedavi sonrası FMA ve MRC skorları ile ilişkili bulunması nedeniyle 8-OHdG skorlarının prediktif bir belirteç olabileceğini öne sürmüşlerdir (Hsieh et al., 2014). Benzer şekilde çalışmamızda da rehabilitasyon programının hem klinik hem fonksiyonel iyileşme sağladığını ve oksidatif strese azalma ile birlikte antioksidan kapasitede artış sağladığını gösterilmiştir.

Egzersiz, süresi ve yoğunluğuna bağlı olarak oksidatif stresi arttırdığı gibi fizik tedavi egzersizlerinin de oksidatif stresi arttırdığı bilinmektedir (Kihoin et al., 2016). Ancak egzersizin sürekli ve düzenli olarak yapılmasının, antioksidan kapasitede artma ve egzersize bağlı oksidan molekül üretim düzeyinde azalma sağladığı gösterilmiştir (Kihoin et al., 2016, Radak et al., 2002, Nakamoto et al., 2007, Friedenreich et al., 2016). Rehabilitasyon programlarının sürekli egzersiz içeren bir program olması nedeniyle antioksidan kapasiteyi arttırarak ve böylelikle

hem hastalığa bağlı hem de egzersize bağlı oluşan oksidatif stresi azaltması; inme değerlendirme skorlarındaki iyileşmenin azalmış oksidatif stres ile ilişkisini açıklayabilir. Kihoin ve ark. (Kihoin et al., 2016) reaktif oksijen metabolitlerinin ve biyolojik antioksidan potansiyellerinin günde 1 saat, haftada 6 gün ve toplam 56 gün süre ile egzersiz yapan inme hastaları ile yapmayanları karşılaştırdıkları çalışmalarında; egzersiz yapan grupta antioksidan seviyelerinde anlamlı yükselme ile birlikte oksidan seviyelerinde anlamlı düşüş olduğunu ve bu durumun egzersiz yapmayan grupta görülmediğini göstermişlerdir (Kihoin et al., 2016). Böylece egzersiz programının, oksidatif strese direnci ve antioksidan kapasiteyi arttırdığını göstermektedir. İnme öncesi fiziksel egzersiz yapan ratlarda, inme geçirdikten sonra daha az motor defisit ve daha az oksidatif stres olduğu (Sosa et al., 2015) ve inme sonrası da rehabilitasyona bağlı egzersizin oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir (Braga et al., 2017). Bu durum düzenli ve sürekli bir egzersiz programına dahil olunması, halihazırda oksidatif stresi olan inme hastalarında bile egzersize bağlı oksidatif strese direnç göstermekle birlikte antioksidan düzeylerinde iyileşme sağlayabildiğini göstermektedir. Bu iyileşme, sürekli ve düzenli egzersizin MnSOD, GSH-Px ve GCS gibi antioksidan enzimlerin üretimini arttırması ile ilişkili olabilir (Gomez-Cabrera et al., 2015). Düzenli egzersize bağlı GSH sentezinin hız kısıtlayıcı enzimi olan GCS enziminin artması ve GSH kullanarak oksidan ajanların uzaklaştırılmasını sağlayan GSH-Px enzimlerinin upregülasyonu, rehabilitasyon programı ile GSSG-GSH dengesindeki düzelme arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Bu tez çalışmasında rehabilitasyon programı sonrasında bu dengenin antioksidan olan GSH tarafına doğru anlamlı olarak değiştiği ve bu değişimin klinik iyileşme ile ilişkili olduğu görüldü. Aynı zamanda GSSG-GSH dengesinde; antioksidan tarafın baskın olmasının daha iyi klinik çıktılar ile ilişkili olması ve bu dengedeki düzelmenin klinik iyileşme ile paralellik göstermesi, bu denge parametrelerinin hem prognostik bir belirteç olabileceğini hem de rehabilitasyon programı veya

evde egzersiz programı gibi uygulamalarda hasta takibi konusunda değerli bilgiler verme potansiyeli olan bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

GSH; hem ROS'ları uzaklaştırması, hem diğer antioksidan molekülleri yenilemesi ve hem de oksidasyona uğramış hücre içeriklerini onarmasının yanında beynin en önemli antioksidanı olarak bilinmektedir (Gerreth et al., 2020). GSH düzeylerinde düşüklük, nöron hücrelerinde azalmış büyüme, farklılaşma ve artmış apoptozis ile ilişkilidir (Gerreth et al., 2020). GSH sentezinin uyarılmasının, oksidatif strese bağlı apoptozisi önlediği gösterilmiştir (Paul, Sbodio and Snyder, 2018). Yapılan bir rat inme modellemesinde GSH uygulamasının; mitokondrideki tiyol gruplarının oksitlenmesini önlediği, mitokondriyal aktivitenin korunmasında rol aldığı ve böylece daha düşük enfarkt alanı ve daha iyi nörolojik çıktılar sağladığı gösterilmiştir (Kahl et al., 2018). GSH'ın nitrozasyonu sonucu oluşan S-nitrozoglutasyon (GSNO) molekülü, NO'un depo ve taşınmasında önemli rol oynar ve NO da iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı inflamasyonu ve nöron ölümünü önler (Khan et al., 2015, Khan et al., 2005). GSNO tedavisinin hayvan inme modellerinde hem enfarkt alanını azalttığı hem de daha iyi klinik iyileşme sağladığını gösteren, klinik çalışmalarda ise karotid arter stenozu olan hastalarda daha düşük enfarkt sinyalleri olabileceğini ancak doz güvenilirlik konusunun halen ortaya konulmadığını belirten bir derleme mevcuttur (Liu et al., 2020). Yüksek GSH seviyesinin bu koruyucu etkilerini arttırmaya yönelik N-asetil sistein (NAC) ve lipoik asit gibi tiyol grupları içeren bileşiklerin faydalı olabileceği düşünülmektedir. İskemi modellemesi sonrası oral GSH verilen ratlarda, daha az enfarkt alanı ile birlikte daha az nörolojik defisit gösterilmiştir (Chen et al., 2020a). Karuppagounder ve ark. (Karuppagounder et al., 2018) ratlarda yaptıkları hemorajik inme modellemesi çalışmasında, SH grupları içeren NAC uygulamasının, GSH seviyesini arttırarak reaktif lipid ürünlerini azalttığını ve nöron ölümünü azaltıp fonksiyonel çıktılarının daha iyi olmasını sağladığını göstermişlerdir. Khan ve ark. (Khan et al., 2004) ratlarda yapılan iskemik inme modellemesinde, NAC uygulamasının

daha az infarkt alanı, daha az hücre ölümü ve iNOS, TNFalfa ve IL-1 gibi sitokin seviyelerinde daha az yükselme olduğunu ve artmış beyin dokusu glutatyon seviyeleri ile birlikte daha iyi fonksiyonel çıktılar sağladığını göstermişlerdir. Bir başka çalışmada son 24 saat içerisinde inme geçiren hastalara 2 gün boyunca 4 gram/gün NAC uygulamasının etkinliği değerlendirilmiştir. NAC uygulanan grupta 3 ay sonra tekrar değerlendirilen NIHSS ve mRS skorlarında anlamlı düzelme tespit edilmiş ve NAC verilen ve verilmeyen gruplar karşılaştırıldığında; NAC verilen grubun NIHSS skorlarındaki düzelme, NAC verilmeyen gruba göre anlamlı iken gruplar arasında mRS skorlarındaki düzelme açısından fark olmadığı gösterilmiştir. Aynı şekilde NAC uygulamasının antioksidan kapasite ve oksidatif stres üzerindeki etkinliğini ise 3. gün değerlendirdikleri ve NAC uygulanmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek GPx, SOD, TAC değerleri ve anlamlı olarak düşük MDA değerleri ile göstermişlerdir (Sabetghadam et al., 2020). SH grubu içeren bir diğer molekül olan alfa lipoik asitin de hayvan modellerinde enfarkt volümünü düşürdüğü, nöronal hasarı önlediğini gösterilmiştir (Seifar et al., 2019). Benzer şekilde GSH, oksitosin, dimetilsülfoksit, deproteine dana serumu (Actovegin) ve C, B1, B6, B12 vitaminleri içeren kür uygulanan post-stroke 10-35 gün arasındaki hastaların, 1 ay sonraki NIHSS skor değişimlerinin anlamlı olduğu gösterilmiştir (Stancioiu and Makk, 2019). GSH/GSSG oranı ve GSSG düzeylerindeki değişimler, birçok sitokin ve antioksidan molekülün salınımında rol oynayan NF- κ B ve AP-1 gibi transkripsiyon faktörleri üzerinde denetleyici rol oynamaktadır (Birben et al., 2012). Glutatyonun beynin en önemli antioksidan molekülü olması, aynı zamanda diğer antioksidanların salınımında da denetleyici rol oynaması ve mitokondrilerin işlevsel korunmasında fonksiyon göstermesinin bilinmesi; inme klinik ve seyriyle ilişkili olabileceği fikrini desteklemektedir. Bu nedenle GSSG-GSH dengesi üzerindeki etkileri nedeniyle sürekli ve düzenli egzersiz içeren rehabilitasyon programları ve NAC, GSH gibi SH içeren takviye tedavilerinin klinik iyileşme sağlamanın mekanizmalarından biri olabileceği düşündürmektedir. Bu çalışmada da hücre içi GSH

seviyelerinde yükseklik ve GSSG seviyelerindeki düşüklüğün daha iyi klinik bulgular ile ilişkili olduğu görülmüştür. GSH ve GSSG/GSH oranındaki değişimlerin ise NIHSS, BI skorlarındaki değişimler ilişkili olması bu değerlerdeki düzelmenin klinik ve fonksiyonel iyileşme arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Aynı zamanda başvuru sırasında daha yüksek GSH seviyelerine ve daha düşük GSSG ve GSSG/GSH oranlarına sahip olan hastaların 1 aylık rehabilitasyon programı sonrası daha iyi NIHSS, BI ve mRS skorlarına sahip olması bu parametrelerin potansiyel bir prognostik belirteç olabileceğini de desteklemektedir.

Çalışmamızda NIHSS, BI ve mRS skorlarındaki değişimler ile antioksidan parametrelerdeki değişimler arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olmasına rağmen oksidan belirteçler olan SS ve GSSG düzeylerindeki değişimler ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak SS ve GSSG düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü görülmüştür. Bu çalışmada değerlendirilen testlerde dinamik olarak indirgenebilen -S-S- bağları değerlendirilmektedir (Erel and Neselioglu, 2014, Alisik, Neselioglu and Erel, 2019). Tiyol gruplarının ileri oksidasyon durumunda sülfirik asit, sülfonik asit gibi indirgenemeyen ileri geri dönüşümsüz tiyol oksidasyon ürünlerine dönüştüğü bilinmektedir (Baba and Bhatnagar, 2018). Bu tez çalışmasında SS ve GSSG değerlerinde düşüş saptanmış olmasına rağmen bu düşüşün klinik verilerle ilişkili olmamasının nedeninin tedavi öncesi ileri oksidasyon nedeniyle tiyol ileri oksidasyon ürünlerinin oluşmuş olabileceği ve çalışmamızda değerlendirilen testlerin dinamik olarak indirgenebilen SS ve GSSG düzeylerini gösterirken bu homeostaz sistemleri dışında kalan ileri tiyol oksidasyon ürünlerini belirlememesi olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, SH içeren bir başka sistem olan olan okside-redükte tiyoredoksin sistemi ve bu sistemlerle alakalı GPx, GR, tiyoredoksin redüktaz aktivitelerinin çalışılmaması, bu çalışmanın kısıtlılıklarından biridir. Ayrıca komorbiditelerin dışlanmamış olması ve prognoz üzerinde etkili olan diğer faktörlerin değerlendirilmemiş olması ise çalışmanın diğer kısıtlılıklarıdır. Daha ileri çalışmalarda, konvansiyonel rehabilitasyon programı, robot destekli

terapiler gibi farklı rehabilitasyon programlarının tiyol redoks sistemleri üzerindeki etkilerinin; klinik verilerin tespitinde daha objektif olabilecek kortikal düzeyde aktivite ölçümleri ile birlikte değerlendirilmesi yapılabilir.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda ilk defa inme geçiren ve rehabilitasyon tedavisi programına alınan hastaların klinik skorları ile hücre içi GSSG-GSH ve hücre dışı SH-SS dengeleri ile belirlenen tiyol redoks sistemleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

Uygulanan rehabilitasyon programının; NIHSS, BI ve mRS ölçekleri skorlarındaki anlamlı klinik iyileşmeler ile beraber GSH ve SH seviyelerinde anlamlı artış sağlaması yoluyla antioksidan tiyolleri attırdığı, GSSG ve SS seviyelerinde azalma ile oksidanları azalttığı gösterilmiştir. Antioksidan tiyol düzeylerinin artışı ile klinik skorlarda iyileşme arasında anlamlı ilişki görülmüş olması nedeniyle antioksidan tiyol grupları olan hücre dışı SH ve hücre içi GSH değerlerinin takibinin, klinik iyileşme ve hastalık takibinde kullanılabilecek potansiyel birer belirteç olabileceği düşünülmektedir.

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen hücre içi ve hücre dışı tiyol dengelerindeki antioksidan parametrelerindeki yükseklik ve oksidan parametrelerdeki düşüklüğün; daha iyi NIHSS, BI ve mRS klinik skorları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda tedavi öncesi antioksidan ve oksidan parametre düzeyleri ile tedavi sonrası NIHSS, BI ve mRS gibi klinik veriler arasında ilişki olması; hücre içi ve hücre dışı tiyol dengeleri parametrelerinin, prognostik bir belirteç olabileceğini de düşündürmektedir. Böylelikle NAC, lipoik asit gibi tiyol grubu içeren molekül takviyelerinin; inme hastalarında potansiyel olarak daha iyi klinik sonuçlar elde edilmesinin sağlanmasında katkısı olabileceği sonucuna varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

- Abraham, M. K. and Chang, W. W. (2016) 'Subarachnoid Hemorrhage', *Emerg Med Clin North Am*, 34(4), pp. 901-916.
- Aho, K., et al. (1980) 'Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study', *Bull World Health Organ*, 58(1), pp. 113-130.
- Alawieh, A., Zhao, J. and Feng, W. (2018) 'Factors affecting post-stroke motor recovery: Implications on neurotherapy after brain injury', *Behav Brain Res*, 34094-101.
- Alisik, M. and Isik, M. U. (2021) 'The Relationship between Choroidal Thickness and Intracellular Oxidised-reduced Glutathione and Extracellular Thiol-disulfide Homeostasis at Different Stages of Diabetic Retinopathy', *Curr Eye Res*, 46(3), pp. 367-372.
- Alisik, M., Neselioglu, S. and Erel, O. (2019) 'A colorimetric method to measure oxidized, reduced and total glutathione levels in erythrocytes', *Journal of Laboratory Medicine*, 43(5), pp. 269-277.
- Alwood, B. T. and Dossani, R. H. (2020). 'Vertebrobasilar Stroke'. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.
- Ames, B. N., et al. (1981) 'Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 78(11), pp. 6858-6862.
- Amir Aslani, B. and Ghobadi, S. (2016) 'Studies on oxidants and antioxidants with a brief glance at their relevance to the immune system', *Life Sci*, 146163-173.
- Aqueveque, P., et al. (2017) 'After stroke movement impairments: a review of current technologies for rehabilitation', *Physical Disabilities-Therapeutic Implications*, 95-116.

- Aratani, Y. (2018) 'Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function', *Arch Biochem Biophys*, 64047-52.
- Aronowski, J. and Zhao, X. (2011) 'Molecular pathophysiology of cerebral hemorrhage: secondary brain injury', *Stroke*, 42(6), pp. 1781-1786.
- Aust, S. D., Morehouse, L. A. and Thomas, C. E. (1985) 'Role of metals in oxygen radical reactions', *J Free Radic Biol Med*, 1(1), pp. 3-25.
- Baba, S. P. and Bhatnagar, A. (2018) 'Role of Thiols in Oxidative Stress', *Curr Opin Toxicol*, 7133-139.
- Balami, J. S., Chen, R. L. and Buchan, A. M. (2013) 'Stroke syndromes and clinical management', *QJM*, 106(7), pp. 607-615.
- Bektas, H., et al. (2016) 'Dynamic thiol-disulfide homeostasis in acute ischemic stroke patients', *Acta Neurol Belg*, 116(4), pp. 489-494.
- Belagaje, S. R. (2017) 'Stroke Rehabilitation', *Continuum (Minneap Minn)*, 23(1, Cerebrovascular Disease), pp. 238-253.
- Bigarella, C. L., Liang, R. and Ghaffari, S. (2014) 'Stem cells and the impact of ROS signaling', *Development*, 141(22), pp. 4206-4218.
- Bindoli, A. and Rigobello, M. P. (2013) 'Principles in redox signaling: from chemistry to functional significance', *Antioxid Redox Signal*, 18(13), pp. 1557-1593.
- Birben, E., et al. (2012) 'Oxidative stress and antioxidant defense', *World Allergy Organ J*, 5(1), pp. 9-19.
- Bjorklund, G., et al. (2020) 'The role of glutathione redox imbalance in autism spectrum disorder: A review', *Free Radic Biol Med*, 160149-162.

- Blokhina, O., Virolainen, E. and Fagerstedt, K. V. (2003) 'Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review', *Ann Bot*, 91 Spec No(2), pp. 179-194.
- Blum, L. and Korner-Bitensky, N. (2008) 'Usefulness of the Berg Balance Scale in stroke rehabilitation: a systematic review', *Phys Ther*, 88(5), pp. 559-566.
- Boehme, A. K., Esenwa, C. and Elkind, M. S. (2017) 'Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention', *Circ Res*, 120(3), pp. 472-495.
- Bolognini, N., Russo, C. and Edwards, D. J. (2016) 'The sensory side of post-stroke motor rehabilitation', *Restor Neurol Neurosci*, 34(4), pp. 571-586.
- Braga, A., et al. (2017) 'Can rehabilitation exercise alter the oxidative profile in stroke patients?', *Rheumatology and Orthopedic Medicine*, 2(5), pp.
- Carvalho, V. and Cruz, V. T. (2020) 'Clinical presentation of vertebrobasilar stroke', *Porto Biomed J*, 5(6), pp. e096.
- Cenini, G., Lloret, A. and Cascella, R. (2019) 'Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: From a Mitochondrial Point of View', *Oxid Med Cell Longev*, 20192105607.
- Cereda, C. and Carrera, E. (2012) 'Posterior cerebral artery territory infarctions', *Front Neurol Neurosci*, 30128-131.
- Chai, Y. C., et al. (1994) 'S-thiolation of individual human neutrophil proteins including actin by stimulation of the respiratory burst: evidence against a role for glutathione disulfide', *Arch Biochem Biophys*, 310(1), pp. 273-281.
- Chamorro, A., et al. (2016) 'Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation', *Lancet Neurol*, 15(8), pp. 869-881.
- Chance, B., Sies, H. and Boveris, A. (1979) 'Hydroperoxide metabolism in mammalian organs', *Physiol Rev*, 59(3), pp. 527-605.

- Chauhan, G. and Debette, S. (2016) 'Genetic Risk Factors for Ischemic and Hemorrhagic Stroke', *Curr Cardiol Rep*, 18(12), pp. 124.
- Chen, C., et al. (2020a) 'Insights into the Authentic Active Ingredients and Action Sites of Oral Exogenous Glutathione in the Treatment of Ischemic Brain Injury Based on Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Studies', *Drug Metabolism and Disposition*, 48(1), pp. 52-62.
- Chen, J. C. and Shaw, F. Z. (2014) 'Progress in sensorimotor rehabilitative physical therapy programs for stroke patients', *World J Clin Cases*, 2(8), pp. 316-326.
- Chen, L., et al. (2016) 'Effect of Virtual Reality on Postural and Balance Control in Patients with Stroke: A Systematic Literature Review', *Biomed Res Int*, 20167309272.
- Chen, P. H., et al. (2012) 'Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS', *CNS Neurosci Ther*, 18(6), pp. 452-456.
- Chen, Y., et al. (2020b) 'The role of astrocytes in oxidative stress of central nervous system: A mixed blessing', *Cell Prolif*, 53(3), pp. e12781.
- Cheung, C. M., et al. (2008) 'Using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) to predict the mortality and outcome of patients with intracerebral haemorrhage', *Hong Kong Med J*, 14(5), pp. 367-370.
- Ciancarelli, I., et al. (2013) 'Oxidative stress in post-acute ischemic stroke patients: relevance of early intensive neurorehabilitation', *J Neurol Neurophysiol*, 4(154), pp. 10-20.
- Cichon, N., et al. (2015) 'Poststroke Depression as a Factor Adversely Affecting the Level of Oxidative Damage to Plasma Proteins during a Brain Stroke', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015.

- Cichon, N., et al. (2017) 'Extremely low frequency electromagnetic field (ELF-EMF) reduces oxidative stress and improves functional and psychological status in ischemic stroke patients', *Bioelectromagnetics*, 38(5), pp. 386-396.
- Cichon, N., et al. (2018) 'Extremely low frequency electromagnetic field reduces oxidative stress during the rehabilitation of post-acute stroke patients', *Adv Clin Exp Med*, 27(9), pp. 1285-1293.
- Cinelli, M. A., et al. (2020) 'Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition', *Med Res Rev*, 40(1), pp. 158-189.
- Cohen, D. L., et al. (2016) 'Post-stroke dysphagia: A review and design considerations for future trials', *Int J Stroke*, 11(4), pp. 399-411.
- Comporti, M. (1985) 'Lipid peroxidation and cellular damage in toxic liver injury', *Lab Invest*, 53(6), pp. 599-623.
- Connell, L. A., Lincoln, N. B. and Radford, K. A. (2008) 'Somatosensory impairment after stroke: frequency of different deficits and their recovery', *Clin Rehabil*, 22(8), pp. 758-767.
- Cumming, T. B., Marshall, R. S. and Lazar, R. M. (2013) 'Stroke, cognitive deficits, and rehabilitation: still an incomplete picture', *Int J Stroke*, 8(1), pp. 38-45.
- Da Silva, E. S. M., et al. (2020) 'The Effect of Priming on Outcomes of Task-Oriented Training for the Upper Extremity in Chronic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis', *Neurorehabil Neural Repair*, 34(6), pp. 479-504.
- Das, K. and Roychoudhury, A. (2014) 'Reactive oxygen species (ROS) and response of antioxidants as ROS-scavengers during environmental stress in plants', *Frontiers in Environmental Science*, 2(53), pp.

- Davenport, R. J., et al. (1996) 'Complications after acute stroke', *Stroke*, 27(3), pp. 415-420.
- Davies, M. J. (2016) 'Protein oxidation and peroxidation', *Biochem J*, 473(7), pp. 805-825.
- Dey, G., et al. (2019) 'A retrospective observational study of the effect of physiotherapy treatment on outcomes in stroke patients', *National Journal of Physiology, Pharmacy Pharmacology*, 9(8), pp. 780-783.
- Dizdaroglu, M. and Jaruga, P. (2012) 'Mechanisms of free radical-induced damage to DNA', *Free Radic Res*, 46(4), pp. 382-419.
- Doshi, V. S., et al. (2003) 'Complications in stroke patients: a study carried out at the Rehabilitation Medicine Service, Changi General Hospital', *Singapore Med J*, 44(12), pp. 643-652.
- Duan, X., et al. (2016) 'Intracerebral Hemorrhage, Oxidative Stress, and Antioxidant Therapy', *Oxid Med Cell Longev*, 20161203285.
- Easton, J. D., et al. (2009) '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*, 40(6), pp. 2276-2293.
- El-Agamey, A., et al. (2004) 'Carotenoid radical chemistry and antioxidant/pro-oxidant properties', *Arch Biochem Biophys*, 430(1), pp. 37-48.
- Eltringham, S. A., et al. (2020) 'Factors Associated with Risk of Stroke-Associated Pneumonia in Patients with Dysphagia: A Systematic Review', *Dysphagia*, 35(5), pp. 735-744.

- Erel, O. and Erdogan, S. (2020) 'Thiol-disulfide homeostasis: an integrated approach with biochemical and clinical aspects', *Turk J Med Sci*, 50(SI-2), pp. 1728-1738.
- Erel, O. and Neselioglu, S. (2014) 'A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis', *Clin Biochem*, 47(18), pp. 326-332.
- Esenwa, C. and Gutierrez, J. (2015) 'Secondary stroke prevention: challenges and solutions', *Vasc Health Risk Manag*, 11437-450.
- Evans, M. D., Dizdaroglu, M. and Cooke, M. S. (2004) 'Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance', *Mutat Res*, 567(1), pp. 1-61.
- Flamand-Roze, C., et al. (2011) 'Validation of a new language screening tool for patients with acute stroke: the Language Screening Test (LAST)', *Stroke*, 42(5), pp. 1224-1229.
- Freeman, W. D. and Aguilar, M. I. (2008) 'Stroke prevention in atrial fibrillation and other major cardiac sources of embolism', *Neurol Clin*, 26(4), pp. 1129-1160.
- Frei, B. (1991) 'Ascorbic acid protects lipids in human plasma and low-density lipoprotein against oxidative damage', *Am J Clin Nutr*, 54(6 Suppl), pp. 1113S-1118S.
- Frei, B., et al. (1990). 'Ascorbate: the most effective antioxidant in human blood plasma'. *Antioxidants in therapy and preventive medicine*. Springer.
- Friedenreich, C. M., et al. (2016) 'Effects of exercise on markers of oxidative stress: an Ancillary analysis of the Alberta Physical Activity and Breast Cancer Prevention Trial', *BMJ Open Sport Exerc Med*, 2(1), pp. e000171.
- Frizzell, J. P. (2005) 'Acute stroke: pathophysiology, diagnosis, and treatment', *AACN Clin Issues*, 16(4), pp. 421-440.
- Genestra, M. (2007) 'Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants', *Cell Signal*, 19(9), pp. 1807-1819.

- Gerreth, P., et al. (2020) 'Comprehensive Evaluation of the Oral Health Status, Salivary Gland Function, and Oxidative Stress in the Saliva of Patients with Subacute Phase of Stroke: A Case-Control Study', *J Clin Med*, 9(7), pp. 2252.
- Ghonimi, N. a. M., Mahdy, M. E. and Abdel Salam, O. A. (2019) 'Total Antioxidant Capacity Predicts Outcome in Acute Ischemic Stroke Subtypes in Egyptian Patients', *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 28(7), pp. 1911-1917.
- Goldstein, L. B., et al. (2006) '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*, 37(6), pp. 1583-633.
- Goldstein, L. B., Bertels, C. and Davis, J. N. (1989) 'Interrater reliability of the NIH stroke scale', *Arch Neurol*, 46(6), pp. 660-662.
- Gomez-Cabrera, M. C., et al. (2015) 'Redox modulation of mitochondriogenesis in exercise. Does antioxidant supplementation blunt the benefits of exercise training?', *Free Radic Biol Med*, 8637-46.
- Gore, M., Bansal, K. and Asuncion, R. M. D. (2020). 'Lacunar Stroke'. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.
- Grefkes, C. and Fink, G. R. (2020) 'Recovery from stroke: current concepts and future perspectives', *Neurol Res Pract*, 217.
- Grisham, M. B. 1992. *Reactive metabolites of oxygen and nitrogen in biology and medicine*, Taylor & Francis.

- Grysiewicz, R. A., Thomas, K. and Pandey, D. K. (2008) 'Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors', *Neurol Clin*, 26(4), pp. 871-895.
- Gulcin, I. (2012) 'Antioxidant activity of food constituents: an overview', *Arch Toxicol*, 86(3), pp. 345-391.
- Gutteridge, J. M. C. (1995) 'Lipid-Peroxidation and Antioxidants as Biomarkers of Tissue-Damage', *Clinical Chemistry*, 41(12b), pp. 1819-1828.
- Guzik, A. and Bushnell, C. (2017) 'Stroke Epidemiology and Risk Factor Management', *Continuum (Minneapolis, Minn)*, 23(1, Cerebrovascular Disease), pp. 15-39.
- Halliwell, B. (2007) 'Biochemistry of oxidative stress', *Biochemical Society Transactions*, 35(5), pp. 1147-1150.
- Halliwell, B. and Gutteridge, J. M. (1990) 'Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview', *Methods Enzymol*, 186:1-85.
- Halliwell, B. and Gutteridge, J. M. 2015. *Free radicals in biology and medicine*, Oxford University Press, USA.
- Hankey, G. J. (2017) 'Stroke', *Lancet*, 389(10069), pp. 641-654.
- Hankey, G. J. and Blacker, D. J. (2015) 'Is it a stroke?', *BMJ*, 350:h56.
- Hashemilar, M., et al. (2020) 'Effect of Whey Protein Supplementation on Inflammatory and Antioxidant Markers, and Clinical Prognosis in Acute Ischemic Stroke (TNS Trial): A Randomized, Double Blind, Controlled, Clinical Trial', *Adv Pharm Bull*, 10(1), pp. 135-140.

- Hatem, S. M., et al. (2016) 'Rehabilitation of Motor Function after Stroke: A Multiple Systematic Review Focused on Techniques to Stimulate Upper Extremity Recovery', *Front Hum Neurosci*, 10442.
- He, J., et al. (1995) 'Stroke in the People's Republic of China. I. Geographic variations in incidence and risk factors', *Stroke*, 26(12), pp. 2222-2227.
- He, J., et al. (2016) 'Interfacial mechanisms of heterogeneous Fenton reactions catalyzed by iron-based materials: A review', *J Environ Sci (China)*, 3997-109.
- Hebert, D., et al. (2016) 'Canadian stroke best practice recommendations: Stroke rehabilitation practice guidelines, update 2015', *Int J Stroke*, 11(4), pp. 459-484.
- Hendricks, H. T., et al. (2002) 'Motor recovery after stroke: a systematic review of the literature', *Arch Phys Med Rehabil*, 83(11), pp. 1629-1637.
- Hobart, J. C., et al. (2001) 'Evidence-based measurement: which disability scale for neurologic rehabilitation?', *Neurology*, 57(4), pp. 639-644.
- Hoffmann, T., et al. (2010) 'Occupational therapy for cognitive impairment in stroke patients', *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(9), pp. CD006430.
- Hong, K. S. (2011) 'Disability-adjusted life years analysis: implications for stroke research', *J Clin Neurol*, 7(3), pp. 109-114.
- Hostettler, I. C., Seiffge, D. J. and Werring, D. J. (2019) 'Intracerebral hemorrhage: an update on diagnosis and treatment', *Expert Rev Neurother*, 19(7), pp. 679-694.
- Howell, R. R. and Wyngaarden, J. B. (1960) 'On the mechanism of peroxidation of uric acids by hemoproteins', *J Biol Chem*, 2353544-3550.

- Hsieh, Y. W., et al. (2014) 'The reliability and predictive ability of a biomarker of oxidative DNA damage on functional outcomes after stroke rehabilitation', *Int J Mol Sci*, 15(4), pp. 6504-6516.
- Ighodaro, O. M. and Akinloye, O. A. (2018) 'First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid', *Alexandria Journal of Medicine*, 54(4), pp. 287-293.
- Ivanov, A. V., et al. (2017) 'Plasma low-molecular-weight thiol/disulphide homeostasis as an early indicator of global and focal cerebral ischaemia', *Redox Report*, 22(6), pp. 460-466.
- Jakubczyk, K., et al. (2020) 'Reactive oxygen species - sources, functions, oxidative damage', *Pol Merkur Lekarski*, 48(284), pp. 124-127.
- Jaqueline Da Cunha, M., et al. (2020) 'Functional electrical stimulation of the peroneal nerve improves post-stroke gait speed when combined with physiotherapy. A systematic review and meta-analysis', *Ann Phys Rehabil Med*, 101388.
- Jiao, Y., et al. (2020) 'Xanthohumol protects neuron from cerebral ischemia injury in experimental stroke', *Mol Biol Rep*, 47(4), pp. 2417-2425.
- Johnson, C. O., et al. (2019) 'Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016', *Lancet Neurology*, 18(5), pp. 439-458.
- Jorgensen, H. S., et al. (1999) 'What determines good recovery in patients with the most severe strokes? The Copenhagen Stroke Study', *Stroke*, 30(10), pp. 2008-2012.
- Kahl, A., et al. (2018) 'Critical Role of Flavin and Glutathione in Complex I-Mediated Bioenergetic Failure in Brain Ischemia/Reperfusion Injury', *Stroke*, 49(5), pp. 1223-1231.

- Kalaria, R. N., Akinyemi, R. and Ihara, M. (2016) 'Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia', *Biochim Biophys Acta*, 1862(5), pp. 915-925.
- Karenberg, A. and Moog, F. P. (1997) 'Apoplexy in ancient medical writing', *Fortschr Neurol Psychiatr*, 65(11), pp. 489-503.
- Karuppagounder, S. S., et al. (2018) 'N-acetylcysteine targets 5 lipoxygenase-derived, toxic lipids and can synergize with prostaglandin E2 to inhibit ferroptosis and improve outcomes following hemorrhagic stroke in mice', *Ann Neurol*, 84(6), pp. 854-872.
- Kasner, S. E. (2006) 'Clinical interpretation and use of stroke scales', *Lancet Neurol*, 5(7), pp. 603-612.
- Kehrer, J. P. (2000) 'The Haber–Weiss reaction and mechanisms of toxicity', *Toxicology*, 149(1), pp. 43-50.
- Kelly-Hayes, M., et al. (2003) 'The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study', *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 12(3), pp. 119-126.
- Kelly, P. J., et al. (2003) 'Functional recovery following rehabilitation after hemorrhagic and ischemic stroke', *Arch Phys Med Rehabil*, 84(7), pp. 968-972.
- Kessner, S. S., Bingel, U. and Thomalla, G. (2016) 'Somatosensory deficits after stroke: a scoping review', *Top Stroke Rehabil*, 23(2), pp. 136-146.
- Khan, M., et al. (2015) 'An NO/GSNO-based Neuroregeneration Strategy for Stroke Therapy', *J Neurol Neurosci*, 6(4), pp. 58.
- Khan, M., et al. (2005) 'S-Nitrosoglutathione reduces inflammation and protects brain against focal cerebral ischemia in a rat model of experimental stroke', *J Cereb Blood Flow Metab*, 25(2), pp. 177-192.

- Khan, M., et al. (2004) 'Administration of N-acetylcysteine after focal cerebral ischemia protects brain and reduces inflammation in a rat model of experimental stroke', *J Neurosci Res*, 76(4), pp. 519-527.
- Khan, S., Leung, E. and Jay, W. M. (2008) 'Stroke and visual rehabilitation', *Top Stroke Rehabil*, 15(1), pp. 27-36.
- Kihoin, N., et al. (2016) 'Exercise attenuates oxidative stress in patients with stroke', *Neurology Asia*, 21(1), pp. 7-16.
- Kim, J., et al. (2020) 'Global Stroke Statistics 2019', *Int J Stroke*, 15(8), pp. 819-838.
- Kim, J. S. and Caplan, L. R. (2016) 'Clinical Stroke Syndromes', *Front Neurol Neurosci*, 4072-92.
- Kim, N., Park, Y. and Lee, B. H. (2015) 'Effects of community-based virtual reality treadmill training on balance ability in patients with chronic stroke', *J Phys Ther Sci*, 27(3), pp. 655-658.
- Kristensen, O. H., Stenager, E. and Dalgas, U. (2017) 'Muscle Strength and Poststroke Hemiplegia: A Systematic Review of Muscle Strength Assessment and Muscle Strength Impairment', *Arch Phys Med Rehabil*, 98(2), pp. 368-380.
- Kucukdeveci, A. A., et al. (2000) 'Adaptation of the modified Barthel Index for use in physical medicine and rehabilitation in Turkey', *Scand J Rehabil Med*, 32(2), pp. 87-92.
- Kuybu, O., Tadi, P. and Dossani, R. H. (2020). 'Posterior Cerebral Artery Stroke'. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.
- Kyu, H. H., et al. (2018) 'Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and

- territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017', *Lancet*, 392(10159), pp. 1859-1922.
- Langhorne, P., Coupar, F. and Pollock, A. (2009) 'Motor recovery after stroke: a systematic review', *Lancet Neurol*, 8(8), pp. 741-754.
- Langhorne, P., et al. (2000) 'Medical complications after stroke: a multicenter study', *Stroke*, 31(6), pp. 1223-1229.
- Lansberg, M. G., et al. (2012) 'Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines', *Chest*, 141(2 Suppl), pp. e601S-e636S.
- Leinonen, J. S., et al. (2000) 'Low plasma antioxidant activity is associated with high lesion volume and neurological impairment in stroke', *Stroke*, 31(1), pp. 33-39.
- Li, G., et al. (2016a) 'Promotion of behavior and neuronal function by reactive oxygen species in *C. elegans*', *Nat Commun*, 7(1), pp. 13234.
- Li, J. K., et al. (2016b) 'Natural plant polyphenols for alleviating oxidative damage in man: Current status and future perspectives', *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 15(5), pp. 1089-1098.
- Li, P., et al. (2018) 'Oxidative stress and DNA damage after cerebral ischemia: Potential therapeutic targets to repair the genome and improve stroke recovery', *Neuropharmacology*, 134(Pt B), pp. 208-217.
- Liang, R. and Ghaffari, S. (2014) 'Stem cells, redox signaling, and stem cell aging', *Antioxid Redox Signal*, 20(12), pp. 1902-1916.

- Liao, D., et al. (1997) 'Familial history of stroke and stroke risk. The Family Heart Study', *Stroke*, 28(10), pp. 1908-1912.
- Lien, L. M., et al. (2017) 'Significant Association Between Low Mitochondrial DNA Content in Peripheral Blood Leukocytes and Ischemic Stroke', *Journal of the American Heart Association*, 6(11), pp. e006157.
- Liguori, I., et al. (2018) 'Oxidative stress, aging, and diseases', *Clin Interv Aging*, 13757-772.
- Liu, S., et al. (2020) 'Investigation of S-Nitrosoglutathione in stroke: A systematic review and meta-analysis of literature in pre-clinical and clinical research', *Exp Neurol*, 328113262.
- Lobo, V., et al. (2010) 'Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health', *Pharmacogn Rev*, 4(8), pp. 118-126.
- Long, B., Koyfman, A. and Runyon, M. S. (2017) 'Subarachnoid Hemorrhage: Updates in Diagnosis and Management', *Emerg Med Clin North Am*, 35(4), pp. 803-824.
- Lorentz, W. J., Scanlan, J. M. and Borson, S. (2002) 'Brief screening tests for dementia', *Can J Psychiatry*, 47(8), pp. 723-733.
- Lushchak, V. I. (2012) 'Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions', *J Amino Acids*, 2012736837.
- Maceira-Elvira, P., et al. (2019) 'Wearable technology in stroke rehabilitation: towards improved diagnosis and treatment of upper-limb motor impairment', *J Neuroeng Rehabil*, 16(1), pp. 142.
- Mahoney, F. I. and Barthel, D. W. (1965) 'Functional Evaluation: The Barthel Index', *Md State Med J*, 1461-65.
- Mair, G. and Wardlaw, J. M. (2014) 'Imaging of acute stroke prior to treatment: current practice and evolving techniques', *Br J Radiol*, 87(1040), pp. 20140216.

- Maksimova, M. Y. and Gulevskaya, T. S. (2019) 'Lacunar stroke', *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 119(8. Vyp. 2), pp. 13-27.
- Malhotra, K., Goyal, N. and Tsivgoulis, G. (2017) 'Internal Carotid Artery Occlusion: Pathophysiology, Diagnosis, and Management', *Curr Atheroscler Rep*, 19(10), pp. 41.
- Manolescu, B. N., et al. (2011) 'Dynamic of oxidative and nitrosative stress markers during the convalescent period of stroke patients undergoing rehabilitation', *Ann Clin Biochem*, 48(Pt 4), pp. 338-343.
- Markus, H. S., Van Der Worp, H. B. and Rothwell, P. M. (2013) 'Posterior circulation ischaemic stroke and transient ischaemic attack: diagnosis, investigation, and secondary prevention', *Lancet Neurol*, 12(10), pp. 989-998.
- Matos Casano, H. A., Tadi, P. and Ciofoaia, G. A. (2020). 'Anterior Cerebral Artery Stroke'. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.
- Mayer, L., et al. (2020) 'Management and prognosis of acute extracranial internal carotid artery occlusion', *Ann Transl Med*, 8(19), pp. 1268.
- Mccord, J. M. and Fridovich, I. (1969) 'Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein)', *J Biol Chem*, 244(22), pp. 6049-6055.
- Milanlioglu, A., et al. (2016) 'Serum antioxidant enzymes activities and oxidative stress levels in patients with acute ischemic stroke: influence on neurological status and outcome', *Wien Klin Wochenschr*, 128(5-6), pp. 169-174.
- Miller, A. F. (2012) 'Superoxide dismutases: ancient enzymes and new insights', *FEBS Lett*, 586(5), pp. 585-595.

- Miller, E. L., et al. (2010) 'Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary rehabilitation care of the stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association', *Stroke*, 41(10), pp. 2402-2448.
- Mitchell, S., Vargas, J. and Hoffmann, A. (2016) 'Signaling via the NFkappaB system', *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 8(3), pp. 227-241.
- Morotti, A. and Goldstein, J. N. (2016) 'Diagnosis and Management of Acute Intracerebral Hemorrhage', *Emerg Med Clin North Am*, 34(4), pp. 883-899.
- Morotti, A., Poli, L. and Costa, P. (2019) 'Acute Stroke', *Semin Neurol*, 39(1), pp. 61-72.
- Musuka, T. D., et al. (2015) 'Diagnosis and management of acute ischemic stroke: speed is critical', *CMAJ*, 187(12), pp. 887-893.
- Musumeci, M., et al. (2013) 'Role of SH levels and markers of immune response in the stroke', *Dis Markers*, 35(3), pp. 141-147.
- Naghdi, S., et al. (2010) 'A neurophysiological and clinical study of Brunnstrom recovery stages in the upper limb following stroke', *Brain Inj*, 24(11), pp. 1372-1378.
- Nagy, P. (2013) 'Kinetics and mechanisms of thiol–disulfide exchange covering direct substitution and thiol oxidation-mediated pathways', *Antioxidants & redox signaling*, 18(13), pp. 1623-1641.
- Nakamoto, H., et al. (2007) 'Regular exercise reduces 8-oxodG in the nuclear and mitochondrial DNA and modulates the DNA repair activity in the liver of old rats', *Exp Gerontol*, 42(4), pp. 287-295.
- Naqui, A., Chance, B. and Cadenas, E. (1986) 'Reactive oxygen intermediates in biochemistry', *Annu Rev Biochem*, 55, 137-166.

- Ng, Y. S., et al. (2007) 'Comparison of clinical characteristics and functional outcomes of ischemic stroke in different vascular territories', *Stroke*, 38(8), pp. 2309-2314.
- Nogles, T. E. and Galuska, M. A. (2020). 'Middle Cerebral Artery Stroke'. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.
- O'carroll, C. B. and Barrett, K. M. (2017) 'Cardioembolic Stroke', *Continuum (Minneap Minn)*, 23(1, Cerebrovascular Disease), pp. 111-132.
- O'donnell, M. J., et al. (2016) 'Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study', *Lancet*, 388(10046), pp. 761-775.
- O'sullivan, M., Brownsett, S. and Copland, D. (2019) 'Language and language disorders: neuroscience to clinical practice', *Pract Neurol*, 19(5), pp. 380-388.
- Oliveira, P. V. S. and Laurindo, F. R. M. (2018) 'Implications of plasma thiol redox in disease', *Clin Sci (Lond)*, 132(12), pp. 1257-1280.
- Ott, M., et al. (2007) 'Mitochondria, oxidative stress and cell death', *Apoptosis*, 12(5), pp. 913-922.
- Ovbiagele, B. and Nguyen-Huynh, M. N. (2011) 'Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy', *Neurotherapeutics*, 8(3), pp. 319-329.
- Owoade, A. O., Adetutu, A. and Olorunnisola, O. S. (2019) 'Free Radicals as Mediators of oxidative Damage and Disease', *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 14(2), pp. 57-64.
- Ozugur, S., Kunz, L. and Straka, H. (2020) 'Relationship between oxygen consumption and neuronal activity in a defined neural circuit', *BMC Biol*, 18(1), pp. 76.

- Pacher, P., Beckman, J. S. and Liaudet, L. (2007) 'Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease', *Physiol Rev*, 87(1), pp. 315-424.
- Pandian, S. and Arya, K. N. (2014) 'Stroke-related motor outcome measures: do they quantify the neurophysiological aspects of upper extremity recovery?', *J Bodyw Mov Ther*, 18(3), pp. 412-423.
- Pare, J. R. and Kahn, J. H. (2012) 'Basic neuroanatomy and stroke syndromes', *Emerg Med Clin North Am*, 30(3), pp. 601-615.
- Pastor, N., et al. (2000) 'A detailed interpretation of OH radical footprints in a TBP-DNA complex reveals the role of dynamics in the mechanism of sequence-specific binding', *J Mol Biol*, 304(1), pp. 55-68.
- Paul, B. D., Sbodio, J. I. and Snyder, S. H. (2018) 'Cysteine Metabolism in Neuronal Redox Homeostasis', *Trends Pharmacol Sci*, 39(5), pp. 513-524.
- Peskin, A. V., et al. (2007) 'The high reactivity of peroxiredoxin 2 with H₂O₂ is not reflected in its reaction with other oxidants and thiol reagents', *Journal of Biological Chemistry*, 282(16), pp. 11885-11892.
- Petridis, A. K., et al. (2017) 'Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage', *Dtsch Arztebl Int*, 114(13), pp. 226-236.
- Pham-Huy, L. A., He, H. and Pham-Huy, C. (2008) 'Free radicals, antioxidants in disease and health', *Int J Biomed Sci*, 4(2), pp. 89-96.
- Pham, A. L., et al. (2009) 'A silica-supported iron oxide catalyst capable of activating hydrogen peroxide at neutral pH values', *Environ Sci Technol*, 43(23), pp. 8930-8935.

- Phaniendra, A., Jestadi, D. B. and Periyasamy, L. (2015) 'Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases', *Indian J Clin Biochem*, 30(1), pp. 11-26.
- Pocernich, C. B. and Butterfield, D. A. (2012) 'Elevation of glutathione as a therapeutic strategy in Alzheimer disease', *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease*, 1822(5), pp. 625-630.
- Pollock, A., et al. (2014) 'Interventions for improving upper limb function after stroke', *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(11), pp. CD010820.
- Pound, P., Bury, M. and Ebrahim, S. (1997) 'From apoplexy to stroke', *Age Ageing*, 26(5), pp. 331-337.
- Prabhakaran, S., et al. (2008) 'Inter-individual variability in the capacity for motor recovery after ischemic stroke', *Neurorehabil Neural Repair*, 22(1), pp. 64-71.
- Prince, E. A. and Ahn, S. H. (2013) 'Basic vascular neuroanatomy of the brain and spine: what the general interventional radiologist needs to know', *Semin Intervent Radiol*, 30(3), pp. 234-239.
- Pula, J. H. and Yuen, C. A. (2017) 'Eyes and stroke: the visual aspects of cerebrovascular disease', *Stroke Vasc Neurol*, 2(4), pp. 210-220.
- Rabinstein, A. A. (2017) 'Treatment of Acute Ischemic Stroke', *Continuum (Minneap Minn)*, 23(1, Cerebrovascular Disease), pp. 62-81.
- Radak, Z., et al. (2002) 'Exercise training decreases DNA damage and increases DNA repair and resistance against oxidative stress of proteins in aged rat skeletal muscle', *Pflugers Arch*, 445(2), pp. 273-278.

- Ramos-Tovar, E. and Muriel, P. (2020) 'Molecular Mechanisms That Link Oxidative Stress, Inflammation, and Fibrosis in the Liver', *Antioxidants (Basel)*, 9(12), pp.
- Rice-Evans, C. A., et al. (1997) 'Why do we expect carotenoids to be antioxidants in vivo?', *Free Radic Res*, 26(4), pp. 381-398.
- Rodgers, H. (2013) 'Stroke', *Handb Clin Neurol*, 110427-433.
- Rohde, A., et al. (2018) 'Diagnosis of aphasia in stroke populations: A systematic review of language tests', *PLoS One*, 13(3), pp. e0194143.
- Roos, D. (2016) 'Chronic granulomatous disease', *British medical bulletin*, 118(1), pp. 50.
- Sabetghadam, M., et al. (2020) 'Evidence for a Beneficial Effect of Oral N-acetylcysteine on Functional Outcomes and Inflammatory Biomarkers in Patients with Acute Ischemic Stroke', *Neuropsychiatr Dis Treat*, 161265-1278.
- Sacco, R. L., et al. (2013) 'An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association', *Stroke*, 44(7), pp. 2064-2089.
- Salim, S. (2017) 'Oxidative Stress and the Central Nervous System', *J Pharmacol Exp Ther*, 360(1), pp. 201-205.
- Schutta, H. S. (2009) 'Morgagni on apoplexy in De Sedibus: a historical perspective', *J Hist Neurosci*, 18(1), pp. 1-24.
- Sedlak, T. W., et al. (2009) 'Bilirubin and glutathione have complementary antioxidant and cytoprotective roles', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(13), pp. 5171-5176.

- Seifar, F., et al. (2019) 'Alpha-Lipoic acid, functional fatty acid, as a novel therapeutic alternative for central nervous system diseases: A review', *Nutr Neurosci*, 22(5), pp. 306-316.
- Semchyshyn, H. M. and Lozinska, L. M. (2012) 'Fructose protects baker's yeast against peroxide stress: potential role of catalase and superoxide dismutase', *FEMS Yeast Res*, 12(7), pp. 761-773.
- Shao, A., et al. (2020) 'Oxidative Stress at the Crossroads of Aging, Stroke and Depression', *Aging Dis*, 11(6), pp. 1537-1566.
- Sharifi-Rad, M., et al. (2020) 'Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases', *Front Physiol*, 11(694-694), pp.
- Sharma, G. N., Gupta, G. and Sharma, P. (2018) 'A Comprehensive Review of Free Radicals, Antioxidants, and Their Relationship with Human Ailments', *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 28(2), pp. 139-154.
- Sies, H. (1997) 'Oxidative stress: oxidants and antioxidants', *Exp Physiol*, 82(2), pp. 291-295.
- Sies, H. (2015) 'Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine', *Redox Biol*, 4180-183.
- Sies, H., Berndt, C. and Jones, D. P. (2017) 'Oxidative Stress', *Annu Rev Biochem*, 86715-748.
- Siket, M. S. and Edlow, J. (2013) 'Transient ischemic attack: an evidence-based update', *Emerg Med Pract*, 15(1), pp. 1-26.
- Sinanovic, O., et al. (2011) 'Post-stroke language disorders', *Acta Clin Croat*, 50(1), pp. 79-94.
- Skulachev, V. P. (2012) 'Mitochondria-targeted antioxidants as promising drugs for treatment of age-related brain diseases', *J Alzheimers Dis*, 28(2), pp. 283-289.

- Smith, C. J., et al. (2004) 'Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome', *BMC Neurol*, 42.
- Sohal, R. S. and Weindruch, R. (1996) 'Oxidative stress, caloric restriction, and aging', *Science*, 273(5271), pp. 59-63.
- Sosa, P. M., et al. (2015) 'Physical exercise prevents motor disorders and striatal oxidative imbalance after cerebral ischemia-reperfusion', *Braz J Med Biol Res*, 48(9), pp. 798-804.
- Stadtman, E. R. (2004) 'Role of oxidant species in aging', *Curr Med Chem*, 11(9), pp. 1105-1112.
- Stancioiu, F. and Makk, R. (2019) 'Post-Stroke Recovery of Motor Function with a New Combination of Medicines-A Pilot Study', *Eurasian Journal of Medicine and Oncology*, 3(3), pp. 167-181.
- Stansbury, J. P., et al. (2005) 'Ethnic disparities in stroke: epidemiology, acute care, and postacute outcomes', *Stroke*, 36(2), pp. 374-386.
- Storey, C. E. and Pols, H. (2010) 'Chapter 27: a history of cerebrovascular disease', *Handb Clin Neurol*, 95401-415.
- Sulter, G., Steen, C. and De Keyser, J. (1999) 'Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials', *Stroke*, 30(8), pp. 1538-1541.
- Tan, B. L., et al. (2018) 'Antioxidant and Oxidative Stress: A Mutual Interplay in Age-Related Diseases', *Front Pharmacol*, 9(1162), pp. 1162.
- Tan, D. X., et al. (2007) 'One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species?', *J Pineal Res*, 42(1), pp. 28-42.

- Teskey, G., et al. (2018). 'Glutathione as a marker for human disease'. *Advances in clinical chemistry*. Elsevier.
- Thant, A. A., et al. (2019) 'Effects of task-oriented training on upper extremity functional performance in patients with sub-acute stroke: a randomized controlled trial', *J Phys Ther Sci*, 31(1), pp. 82-87.
- Toğram, B., Çıkan, G. and Duru, H. (2013) 'İnmeli Bireylerin Üç Türkçe Afazi Testindeki Performansları Arasındaki İlişki: Bir Ölçüt Geçerliği Çalışması', *Turkish Journal of Neurology*, 19(1), pp. 15-22.
- Trachootham, D., et al. (2008) 'Redox regulation of cell survival', *Antioxid Redox Signal*, 10(8), pp. 1343-1374.
- Tsai, N. W., et al. (2014) 'Association between oxidative stress and outcome in different subtypes of acute ischemic stroke', *Biomed Res Int*, 2014256879.
- Tsugawa, S., et al. (2019) 'Glutathione levels and activities of glutathione metabolism enzymes in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis', *J Psychopharmacol*, 33(10), pp. 1199-1214.
- Turrens, J. F. (2003) 'Mitochondrial formation of reactive oxygen species', *J Physiol*, 552(Pt 2), pp. 335-344.
- Tuttolomondo, A., et al. (2012) 'Inflammation in ischemic stroke subtypes', *Curr Pharm Des*, 18(28), pp. 4289-4310.
- Türk- Ölüm Ve Ölüm Nedeni İstatistikleri 2019. (2020). 'Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2019. Türkiye İstatistik Kurumu ' [Online]. Available: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2019-33710> [Accessed 27.12.2020].

- Türk Nöroloji Derneği - Akut İskemik İnme Cep Kılavuzu. (2017). '*Türk Nöroloji Derneği - Beyin Damar Hastalıkları Çalışma Grubu*' [Online]. Available: <https://www.noroloji.org.tr/TNDDData/Uploads/files/TND%20kilavuz%2002-2007.pdf> [Accessed].
- Ursini, F., Maiorino, M. and Gregolin, C. (1985) 'The selenoenzyme phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase', *Biochim Biophys Acta*, 839(1), pp. 62-70.
- Valko, M., et al. (2007) 'Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease', *Int J Biochem Cell Biol*, 39(1), pp. 44-84.
- Van Swieten, J. C., et al. (1988) 'Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients', *Stroke*, 19(5), pp. 604-607.
- Veerbeek, J. M., et al. (2017) 'Effects of Robot-Assisted Therapy for the Upper Limb After Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis', *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 31(2), pp. 107-121.
- Wang, A., et al. (2019) 'Oxidative lipoprotein markers predict poor functional outcome in patients with minor stroke or transient ischaemic attack', *Eur J Neurol*, 26(8), pp. 1082-1090.
- Wang, Y., et al. (2020) 'Protection against acute cerebral ischemia/reperfusion injury by QiShenYiQi via neuroinflammatory network mobilization', *Biomed Pharmacother*, 125109945.
- Who. (2020). '*The top 10 causes of death. World Health Organisation*' [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [Accessed 15.02.2021].

- Winstein, C. J., et al. (2016) 'Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association', *Stroke*, 47(6), pp. e98-e169.
- Winterbourn, C. C. (1995) 'Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction', *Toxicol Lett*, 82-83969-974.
- Winters, C., et al. (2018) 'Moving stroke rehabilitation forward: The need to change research', *NeuroRehabilitation*, 43(1), pp. 19-30.
- Wong, K. S., Caplan, L. R. and Kim, J. S. (2016) 'Stroke Mechanisms', *Front Neurol Neurosci*, 4058-71.
- Wu, P., Nielsen, T. E. and Clausen, M. H. (2015) 'FDA-approved small-molecule kinase inhibitors', *Trends in Pharmacological Sciences*, 36(7), pp. 422-439.
- Xing, C., et al. (2012) 'Pathophysiologic cascades in ischemic stroke', *Int J Stroke*, 7(5), pp. 378-385.
- Yeh, T. T., et al. (2017) 'A Preliminary Investigation of the Association of Sleep With Inflammation and Oxidative Stress Biomarkers and Functional Outcomes After Stroke Rehabilitation', *Sci Rep*, 7(1), pp. 8634.
- Yew, K. S. and Cheng, E. M. (2015) 'Diagnosis of acute stroke', *Am Fam Physician*, 91(8), pp. 528-536.
- Yilmaz, A. B., et al. (2018) 'Analysis of Neutrophil/Lymphocyte ratio and Thiol/Disulfide homeostasis parameters in patients admitted to the emergency department with ischemic stroke', *Pak J Med Sci*, 34(6), pp. 1418-1423.
- Younus, H. (2018) 'Therapeutic potentials of superoxide dismutase', *Int J Health Sci (Qassim)*, 12(3), pp. 88-93.

- Zhang, Y., et al. (1990) 'The oxidative inactivation of mitochondrial electron transport chain components and ATPase', *J Biol Chem*, 265(27), pp. 16330-16336.
- Zheng, M., et al. (2020) 'Changes of complement and oxidative stress parameters in patients with acute cerebral infarction or cerebral hemorrhage and the clinical significance', *Exp Ther Med*, 19(1), pp. 703-709.
- Zhou, J. and Zhang, J. (2014) 'Identification of miRNA-21 and miRNA-24 in plasma as potential early stage markers of acute cerebral infarction', *Mol Med Rep*, 10(2), pp. 971-976.
- Ziai, W. C. and Carhuapoma, J. R. (2018) 'Intracerebral Hemorrhage', *Continuum (Minneapolis)*, 24(6), pp. 1603-1622.