T.C
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

AKUT İSKEMİK İNMELİ HASTALARDA DİSFONSKİYONEL HDL, MYELOPEROKSİDAZ, LİPİD HİDROPEROKSİDAZ DEĞERLERİNİN İNME ŞİDDETİ VE ENFARKT VOLÜMÜYLE İLİŞKİSİ VE DİSABİLİTEYİ TAYİN ETMEDE PROGNOSTİK DEĞERİ

Bu çalışma Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi' nin TTU-2020-2102 nolu kararı ile desteklenmiştir

ANKARA 2021

T.C.
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ NÖROLOJİ KLİNİĞİ

AKUT İSKEMİK İNMELİ HASTALARDA DİSFONSKİYONEL HDL, MYELOPEROKSİDAZ, LİPİD HİDROPEROKSİDAZ DEĞERLERİNİN İNME ŞİDDETİ VE ENFARKT VOLÜMÜYLE İLİŞKİSİ VE DİSABİLİTEYİ TAYİN ETMEDE PROGNOSTİK DEĞERİ

Bu çalışma Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi' nin TTU-2020-2102 nolu kararı ile desteklenmiştir

ANKARA 2021

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI ..... Error! Bookmark not defined.
TEŞEKKÜR ..... Error! Bookmark not defined.
İÇİNDEKİLER ..... Error! Bookmark not defined.
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **vii**
TABLO LİSTESİ ..... **xi**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **xiii**
ÖZET ..... **xv**
SUMMARY ..... **xix**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **5**
2.1 İnme 5
2.1.1 Tanım 5
2.1.2 İnme İnsidansı 6
2.1.3 İnme Prevalansı 6
2.1.4 İnme Epidemiyolojisi 7
2.1.5 İnmede Risk Faktörleri 7
2.1.5.1 İskemik İnme Risk Faktörlerinin Sınıflandırılması (16) 8
2.1.6 İskemik İnme Fizyopatolojisi 17
2.1.7 İnmede Etiyolojik Sınıflandırma 20
2.1.7.1 Hemorajik İnmeler 21
2.1.7.2 İskemik İnmeler 21
2.1.8 İnmede Prognozu Etkileyen Faktörler 24
2.2 Serebrovasküler Sistem Anatomisi 25
2.2.1 Arteriel Sirkülasyon 26
2.2.1.1 Karotis Sistem 26
2.2.1.2 Vertebrobasiller Sistem 29
2.2.1.3 Arteriel Anastomotik Bağlantılar 32
2.3 İnmede Klinik Değerlendirme 32
2.4 İnmede Görüntüleme 33
2.4.1 Bilgisayarlı Tomografi 33
2.4.2 Konvansiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme 34
2.4.3 Difüzyon Ağırlıklı MRG 34
2.4.3.1 Akut iskemik İnmenin Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntülemede Evolüsyonu 35
2.4.3.2 Difüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme Eşliğinde Serebral İnfarktların Değerlendirilmesi 35
2.5 Serbest Radikaller 38
2.5.1 Serbest Radikallerin Kaynakları 39
2.5.2 Serbest Radikallerin Etkileri 40
2.5.2.1 Serbest Radikallerin Pozitif Etkileri 40

2.5.2.2 Serbest Radikallerin Negatif Etkileri 41
2.5.3 Lipid Peroksidasyonu 42
2.5.3.1 Lipid Peroksidasyonu ve İnme 43
2.6 Memeli Peroksidaz Ailesi 44
2.6.1 Myeloperoksidaz 45
2.6.1.1 Myeloperoksidazın Biyosentezi 46
2.6.1.2 Myeloperoksidazın Yapısal Özellikleri 47
2.6.1.3 Myeloperoksidazın Peroksidaz Aktivitesi 47
2.6.1.4 Myeloperoksidazın Biyolojik Fonksiyonu 48
2.6.1.5 Myeloperoksidaz ve Hastalıkların Patogenezi 48
2.6.1.6 Myeloperoksidaz ve İnme 50
2.6.1.7 Bir Biyobelirteç Olarak MPO 51
2.7 Plazma Lipoproteinleri 52
2.7.1 Tanımı ve Tipleri 52
2.7.2 Plazma Lipoproteinleri ve Metabolizmaları 52
2.7.2.1 Şilomikronlar ve metabolizması 52
2.7.2.2 VLDL ve metabolizması 53
2.7.2.3 IDL ve metabolizması 53
2.7.2.4 LDL ve metabolizması 53
2.7.2.5 HDL ve metabolizması 54
3. MATERYAL VE METOD 63
3.1 Çalışmaya Alınan Olgu ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi 63
3.1.1 Araştırmaya dahil olacak hasta, gönüllü sayısı, bunların niteliği ve seçim 64
3.1.2 Araştırmaya dahil olma, araştırmaya almama ve araştırmadan çekilme kriterleri 64
3.2 Örneklerin Hazırlanması ve Ölçümler 64
3.3 Kullanılan Cihazlar 66
3.4 İstatistiksel Analiz 66
4. BULGULAR 67
5. SONUÇ VE ÇIKARIMLAR 73
6. TARTIŞMA 75
KAYNAKLAR 84
EKLER……126
ÖZGEÇMİŞ FORMU ..... Error! Bookmark not defined.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABCA1 : ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı
ABCG1 : ATP-bağlayıcı kaset alt-ailesi G elemanı
ACA : Anterior serebral arter
AcomA : Anterior komunikan arter
ADC : Görünür difüzyon katsayısı
AF : Atriyal fibrilasyon
AICA : Anteroinferior serebellar arter
AluRRE : Alu reseptör bağlanma bölgesi
AOPP : Advanced Oxidation Protein Products; İleri Protein Oksidasyon Ürünleri
APC : Aktive protein C
Apo A : Apolipoprotein A
Apo E : Apolipoprotein E
APO J : Klasterin
Asn : Asparajin
Asp : Aspartat
ATP : Adenozin trifosfat
AUC : ROC eğrisi altında kalan alan
BOS : Beyin omurilik sıvısı
Ca : Kalsiyum
Ca^{++} : Kalsiyum
CAT : Katalaz
CBF : Serebral kan akışı
CCA : Arteriya karotis kommunis
CCL_4 : Karbon tetraklorür
CETP : Kolesterol ester transfer proteini
Co : Kobalt
CO : Karbon Monoksit
Cr : Krom
CRP : C reaktif ptotein
CV : Varyasyon katsayısı
Cu : Bakır
CYP450 : Sitokrom P450
ÇR-A : Çöpçü reseptörü A
ECA : eksternal karotis arter
EKG : Elektrokardiyografi
eNOS : Endotelyal Nitrik Oksit
EPO : Eozinofil peroksidaz
DM : Diabetes Mellilitus
DNA : Deoksiribonükleik Asit
DWI : Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
Fe : Demir

Fe^2 **:** Ferrözsülfat
Fe^3 **:** Ferrikpolimaltoz
FLAIR **:** Fluid Attenuated Inversion Recovery
GKS **:** Glaskow Koma Skalası
GSH **:** Glutatyon
GSH-Px **:** Glutatyon peroksidaz
GSSG **:** Okside glutatyon
GST **:** Glutatyon S-transferaz
H **:** Hidrojen
HDL **:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HDL-C **:** HDL kolesterol
His **:** Histidin
H_2O_2 **:** Hidrojen Peroksit
HL **:** Hepatik Lipaz
HDL2A **:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein 2a
HDL2B **:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein 2b
HDL3 **:** Yoğun HDL subfraksiyonu
H. Pylori **:** Helicobacter pylori
HO **:** Hidroksil radikali
HOCI **:** Hipoklorid
HRT **:** Hormon Replasman Tedavisi (HRT)
HT **:** Hipertansiyon
ICD-10 **:** Hastalıkların Uluslararası İstatistiksel Sınıflaması ve İlgili Sağlık Sorunları
IDL **:** Orta dansiteli lipoproteinler I
IgG **:** İmmün globulin G
İCA **:** İnternal karotid arter
İKB **:** İntrakranyel basınç
İSK **:** İntraserebral Kanama
KAH **:** Koroner Arter Hastalığı
kDa **:** Kilodalton
KVD **:** Kardiyovasküler Hastalıklar
KETP **:** Kolesterol ester transfer proteini
KKH **:** Koroner kalp hastalığı
KVH **:** Kardiyovasküler hastalık
L **:** Lipit radikali
LACI **:** Laküner infarktlar
LCAT **:** Lesitin kolesterol asiltransferaz
LDL **:** Düşük yoğunluklu lipoprotein
LDL-K **:** LDL kolesterol
LSA **:** Lentikülostriat arterler
LOO **:** Lipit peroksit radikali
LOOH **:** Lipid Hidroperoksidaz
Lp(a) **:** Lipoprotein (a)
LPL **:** Lipoprotein lipaz
LPO **:** Laktoperoksidaz
MCA **:** Orta serebral arter
MDA **:** Malondialdehyde
Mn **:** Mangan
Mo **:** Molibden

MPO : Myeloperoksidaz
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA : Mesajcı RNA
mRS : Modifiye Rankin Ölçeği
MtS : Metabolik Sendrom
Na : Sodyum
NADPH : Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NIHSS : NIH İnme Skalası
NH2 : Amino radikali
Ni : Nikel
NMDA : N-metilD-aspartat
NO : Nitrik Oksit
NVAF : Nonvalvüler atriyal fibrilasyon
OAB : Ortalama arter basıncı
O_2^- : Süperoksit
OH^- : Hidroksil Radikali
$ONOO^-$: Peroksinitrit
ox-LDL : Oksidize düşük yoğunluklu lipoprotein
OUAS : Obstruktif uyku apne sendromu
PACI : Parsiyel anteriyor sirkülasyon infarktları
PCA : Posterior serebral arter
PCO_2 : Kısmi karbondioksit basıncı
PcomA : Posterior komunikan arter
Phe : Fenialanin
PİCA : Posterior inferior serebellar arter
PLTP : Fosfolipid transfer proteini
PMN : Polimorfonükleer lökositler
PO_2 : Kısmi oksijen basıncı
POCI : Posteriyor sirkülasyon infarktları
PON : Paraoksanaz
PON_1 : Serum Paraoksonaz / Arilesteraz 1
PPARγ : Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör Gama
RCT : Ters Kolesterol Taşınması
RNA : Ribonükleik asit
RNS : Reaktif nitrojen türleri
RO^- : Alkoksil radikal
ROC : Alıcı işlem karakteristikleri (receiver operating characteristic)
ROI : İlgi alanı (rate of interest)
ROO : Peroksil
ROO^- : Peroksit radikal
ROOH : Hidroperoksit
ROS : Reaktif Oksijen Türleri
RXR : Retinoid X reseptör
SAA : Serum amiloid A
SAK : Subaraknoid Kanama
SCA : Süperior serebellar arter
Ser : Serin
SKA : Serebral kan akımı
SPB : Serebral perfüzyon basıncı
SR-B1 : Çöpcü reseptör sınıfı B tip 1

SVR **:** Serebral vasküler direnç
TACI **:** Total anteriyor sirkülasyon infarktları
TC **:** Total kolesterol
TG **:** Trigliserit
Thr **:** Threonin
TNF alfa **:** Tümör nekrozis faktör alfa
TOS **:** Total oksidan seviyeleri
TOAST **:** Akut İnmede ORG 10172 Denemesi
TPO **:** Tiroid peroksidaz
T-pA **:** Doku Plazminojen aktivatörü
Tris-HCL **:** Tris(hidroksimetil) amino metan
USG **:** Ultrasonografi
VA **:** Vertebral arter
VLDL **:** Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
Zn **:** Çinko
$2O2^-$ **:** Süperoksit anyonu

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1: İnme Prognozunu Etkileyen Faktörler……24
Tablo 2: Yaş ile Cinsiyete göre Hasta ve Kontrol Gruplarının Değerlendirilmesi ... 67
Tablo 3: Hasta grubununun klinik karakteristikleri 67
Tablo 4: Hasta Grubunda enfarkt volümü, geliş NIHSS, taburculuk NIHSS ve taburculuk mRS için değerler 68
Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunda lipid, PON, MPO, LOOH, MPO/PON parametreleri……...69
Tablo 6: İnme şiddeti, erken özürlülük ve enfarkt volümü ile lipid profili, PON, LOOH, MPO, MPO/PON arasındaki korelasyon 69
Tablo 7: İnme şiddeti ve erken özürlülüğü predikte etmede muhtemel faktörler için lojistik regresyon analizi 70
Tablo 8: mRS≥2 (solda) ve mRS≥4 (sağda) için LOOH'in ROC eğrisi analizi 71

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1: İskemik İnme Oluşumu. 6
Şekil 2: İskemik İnmede Hücre Ölümünün Birleştirilmiş Mekanizmaları. 20
Şekil 3: Boyunda büyük arterler. 27
Şekil 4: MCA segmentleri. 28
Şekil 5: ACA arter segmentleri. 29
Şekil 6: Serebral posterior sistem anatomisi. 30
Şekil 7: Sol prekavernöz supraklinoid internal karotis arter oklüzyonunda MRA ve DWI-ADC MRG görüntüsü 36
Şekil 8: Sağ MCA M1 oklüzyonunda DWI-ADC MR görüntülemesi 37
Şekil 9: Sağ MCA M1 lentikülostriat arter enfarktı DWI-ADC MR görüntülemesi 37
Şekil 10: Sol ACA arter enfarktı DWI-ADC MR görüntülemesi 37
Şekil 11: Bilateral PCA oklüzyonuna bağlı görülen bilateral talamik enfarkt DWI-ADC MRG görüntülemesi 38
Şekil 12: Serbest Radikaller ve Hücresel hedefleri. 41
Şekil 13: Lipid Peroksidasyon Yolağı. 43
Şekil 14: Myeloperoksidazın (MPO) kardiyovasküler hastalıklara katılımının varsayılan mekanizmaları. 50
Şekil 15: mRS≥2 (solda) ve mRS≥4 (sağda) için LOOH'in ROC eğrisi analizi. 71

AKUT İSKEMİK İNMELİ HASTALARDA DİSFONKSİYONEL HDL, MYELOPEROKSİDAZ, LİPİD HİDROPEROKSİDAZ DEĞERLERİNİN İNME ŞİDDETİ VE ENFARKT VOLÜMÜYLE İLİŞKİSİ VE DİSABİLİTİYE TAYİN ETMEDE PROGNOSTİK DEĞERİ

ÖZET

Giriş: İskemik inme, vasküler hasara bağlı olarak beynin belirli bir bölgesinde serebral kan akımının azalması sonucu akut gelişen nörolojik bir bozukluk olup tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. İskemik inme sürecinde artan oksidatif stres sonucu oluşan myeloperoksidaz (MPO), superoksit serbest radikalleri, hidrojen peroksit, nitrik oksit ve lipid peroksidasyonu gibi mikro ve makroanjiopatinin temelini oluşturan endotel disfonksiyonuna ve plak stabilitesizliğine yol açan enflamatuar mekanizmalar, antiinflamatuar ve antiaterojenik fonksiyonları kötü yönde etkileme, yüksek yoğunluklu lipoproteini (HDL) disfonksiyonel hale getirmek suretiyle aterojenik ve trombojenik süreci başlatır ki, bu durum gerek kardiyovasküler sistemi gerekse serebrovasküler sistemi etkileyerek inme adına önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Bu çalışmanın amacı akut iskemik inmeli hastalarda serum disfonksiyonel HDL, MPO ve lipid hidroperoksidaz (LOOH) düzeyleri ile inmenin klinik şiddeti ve enfarkt hacmi ile etkileşiminin incelenmesi ve bu parametrelerin disabiliteyi tayin etmedeki prognostik değerinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma prospektif tanımlayıcı vaka serisi olarak Nisan 2020 ile Eylül 2020 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Acil Servis Kliniği'ne akut iskemik inme ile ilk 24 saatte başvuran ve Nöroloji Kliniği'nde yatarak tedavi görmekte olan, 18-80 yaş aralığında 100 gönüllü hasta ve Nöroloji Polikliniği'ne başvuran 18-80 yaş aralığında 50 gönüllü kontrol grubu katılımcının yazılı onamları alınarak gerçekleştirildi. Hastaların klinik değerlendirilmelerinde; her bir hastada yatış/taburculuk NIHSS Skoru (National Institues Of Healt Stroke Scale Scores) ile taburculukta Modifiye Rankin Ölçeği (mRS) kullanılarak erken dönem özürlülükleri tespit edildi. Hastaların hikaye ve özgeçmişlerinden edinilen bilgiler doğrultusunda iskemik inme tipi, geçirilmiş inme hikayesi veya sekelinin olup olmadığı, öncesinde antiagregan&antikoagülan ilaç dahil kullanılan ilaçlar, ek kronik hastalıklar not edildi.

Kan örnekleri, iskemik serebrovasküler hastalık tanısı klinik ve kranyal görüntülemeler ile doğrulandıktan sonra serum disfonskiyonel HDL, MPO, LOOH, HBA1C, serum lipid profili dahilinde total kolesterol (TC), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)), HDL ve trigliserit (TG) değerlerini ölçmek amacıyla hasta ve kontrol gruplarından toplandı. Serum Disfonksiyonel HDL, serum MPO, serum LOOH ile ilgili biyokimyasal değerlendirme Ankara Şehir Hastanesi Biyokimya Kliniği tarafından gerçekleştirildi. Disfonksiyonel HDL ölçümü için HDL'lelerin izole edilerek, HDL'nin disfonksiyonel özelliği ile myeloperoksidaz/paraoksonaz oranının yüksek pozitif korelasyonu ve bu oranın HDL'nin fonksiyon bozukluğunu

tespit edilme prensibine dayanılarak yapıldı. PON enzim aktivitesi ölçümü, substrat olarak kullanılan paraoksonun enzimatik hidrolizi sonucu oluşan 4-nitrofenolün spektrofotometrik olarak 412 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına göre gerçekleştirildi. 25C 412 nanometrede spektrofotometrik olarak 4-nitrofenol oluşumunun ölçülmesiyle paraokson hidroliz oranları değerlendirildi. PON enzim aktivitesi molar ekstinsiyon katsayısı olarak 17, 1000 M-1 cm kullanıldı. MPO ölçümü için örnekler alındıktan sonra pıhtılaşmanın tamamlanması amacıyla 30 dakika beklenip, takiben 1300xgde 10 dakika santrifüj edildi. Örnekler analize kadar – 80 C'de her eppendorf tüplerinde muhafaza edildi. MPO düzeylerinin ölçümü, ticari olarak mevcut olan Human Myeloperoxidase ELISA kitleri (Cayman Chemical, Michigan, ABD) kullanılarak yapıldı. Human Myeloperoxidase ELISA kiti (Item no:501410) için örneklerin analizindeki tespit aralığı 0,2-10 ng/mL ve sensitivitesi 0,2 ng/mL olarak belirlendi. Kit için çalışma içi ve çalışmalar arası CV (coefficient of variation, varyasyon katsayısı) sırasıyla %3,83 ve %8,13 olarak belirlendi. LOOH, ksinelol turuncusu yöntemiyle ölçüldü. Yöntem asidik ortam içerisinde Fe+2'nin LOHH ile Fe+3 'e oksidize olması ilkesine göre uygulandı. Hastaların tümünün kranyel manyetik rezonans grafisi (MRG) DWI (Difüzyon) sekansında enfarkt volümü hesaplandı. Enfarkt volümü hesaplamak için DWI kesitlerde Free hand ROI aracı ile enfarktın olduğu her kesitte enfarkta ait alan hesaplaması yapıldı ve her kesitten elde edilen bu alan bilgisi toplandı. Kesit kalınlığı olan 5 mm ile interslice gap olan 1 mm'nin toplamı (6 mm) ile çarpılarak hacim bilgisi oluşturuldu. Akut inmeli hastalarda enfarkt volümü incelemesi ile paralel olarak ilgili biyokimyasal parametrelerin istatistiksel olarak korelasyonuna bakıldı. Verilerin değerlendirilmesinde SPPS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanıldı. Hasta ve sağlıklı bireylerin ölçüm parametrelerine göre kesim puanları ROC analizi ile değerlendirildi. AUC Değeri, Duyarlılık, Seçicilik değerleri hesaplanmıştır. $p<0,05$ düzeyi istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hasta grubu demografik veriler(yaş, cinsiyet, ırk, medeni hali, kronik hastalıklar ve ilaç kullanımı vb.), klinik dizabilite skorları (geliş NIHS, taburculuk NIHSS, taburculuk mRS), MRG enfarkt volümü (ROI CM2) ve serum HBA1C, TC, LDL, TG, HDL, LOOH, MPO ve MPO/PON ile kontrol grubu ise serum TC, HDL, LDL, TG, LOOH, MPO ve MPO/PON ile değerlendirildi. Araştırmaya 100 hasta ve 50 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların %57'si kadın (n:57) %48'i (n:48) erkek; kontrol grubunun ise %52'si kadın (n:26), %48'i erkekti (n:24). Yaş ortalaması hasta grubunda 66,31±11,947, kontrol grubunda64,9±6,11 idi. Cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları gruplar arasında benzerdi ($p=0,561$; $p=0,121$, sırasıyla). Hasta ve kontrol grubunda serum TC, HDL, LDL, TG, PON, LOOH, MPO ve MPO/PON değerleri ölçüldü ve karşılaştırıldı. TG hariç ölçülen diğer parametreler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi. TC, LDL, LOOH, MPO seviyeleri ve MPO/PON oranı sağlıklı kontrollerde hasta grubuna göre daha düşük iken; HDL ve PON hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu TG düzeyi her nekadar inmeli hastalarda yüksek bulunmuş olsa da istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Serum TC, HDL, LDL, TG, PON, LOOH, MPO, MPO/PON düzeyleri ile geliş NIHSS, taburculuk NIHSS, taburculuk MRS ve enfarkt volümü (ROI(cm 3) arasında ilişki olup olmadığını araştırmak için korelasyon analizleri yapıldı. PON ile geliş NIHSS arasında ve LOOH ile taburculuk mRS arasında negatif yönlü zayıf ilişki tespit edildi (sırasıyla $r=-0,204$ p<0,05; $r=-0,244$ $p<0,05$). Enfarkt volümü ile TG düzeyleri arasında negatif korelasyon, MPO/PON oranı pozitif korelasyon tespit edildi (sırasıyla $r=-0,226$ $p<0,05$; $r=0,204$ $p<0,05$). İnme

şiddetine (NIHSS skoru 6 ve üzeri) ve erken özürlülüğü (mRS skoru 2 ve üzeri) etkileyebilecek faktörleri ortaya koymak için yapılan lojistik regresyon analizleri lipid profili, LOOH, PON, MPO, MPO/PON için istatistiksel anlamlılık göstermezken, inme şiddeti için hipertansiyon (OR=3,287, 95% CI=1,080-10,009, p=0,036) ve diyabet varlığı (OR=0,292, 95% CI=0,089-0,962, p =0,043), HbA1c seviyeleri (OR=1,487, 95% CI=1,096-2,019, p =0,011); erken özürlülük içinse diyabet varlığı (OR=0,011, 95% CI=0,000-0,893, p =0,044), HbA1c seviyeleri (OR=5,059, 95% CI=1,222-20,939, p =0,025), enfarkt volümü (OR=1,027, 95% CI=1,008-1,047, p =0,005) ve geliş NIHSS skoru (OR=21,646, 95% CI=3,113-150,524, p =0,002) bağımsız risk faktörü olarak tespit edildi. Lipid profili, PON, MPO, LOOH düzeyleri ve PON/MPO oranının inme şiddeti ve erken özürlülüğü predikte etmede sensitivite ve spesifitesini ortaya koymak için yapılan ROC eğrisi analizlerinde sadece LOOH için istatistiksel anlamlılık ortaya koydu. Erken özürlülük için mRS skorunda kesim noktası 2 kabul edildiğinde LOOH, %68,49 duyarlılık ve %55,56 seçicilik ile (p=0,0375); mRS skorunda kesim noktası 4 kabul edildiğinde %76,00 duyarlılık ve %57,33 seçicilik ile (p=0,0377) özürlülüğü predikte edebilmektedir. Cut off değeri sırasıyla 7,2 ve 6,2 dir.

Sonuç: Çalışmamızda akut inmeli hastalarda ki inflamatuar sürece katkıda bulunan aterosklerotik açıdan önemli risk faktörlerinden olan serum disfonksiynel HDL, oksidatif strese yanıt olarak lökositlerden salgılanan lizozomal bir enzim olan ve endotelyal disfonksiyona neden olarak serebrovasküler olaylarda hem bir risk faktörü hemde inme rekürrensi adına önemli etiolojik faktörlerden olan MPO ve onun aktivitesini gösteren PON ile MPO/PON değerleri ve serebral kan akımının etkilenmesine bağlı olarak serbest oksijen radkallerinin artmış düzeyini gösteren belirteçlerden olan LOOH aktivite düzeyleri değerlendirildi. Bu parametrelerin inme şiddeti ve enfarkt volümü ile ilişkisi ve disabiliteyi tayin etmede prognostik değeri incelendi. Bu parametrelerin hasta grubunda anlamlı derecede serum düzeylerinde artmış olduğu gösterildi ve enfarkt volümü ile klinik dizabiliteye katkı sağladıkları istatsitiksel olarak kanıtlandı. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda düşük HDL seviyeleriyle inme rekürrensinin ilişkisini ortaya konmuş olsada aslında HDL düzeyinden ziyade HDL nin işlevselliğinin inme hastalarında önemli olabileceğine dair yapılmış yeterli sayıda çalışma yoktur. Bu açıdan bizim çalışmamız inmeli hastalarda disfonksiyonel HDL ile enfarkt volümünün ve keza PON aktivitesi ile inme şiddetinin korelasyonunu göstermesi bakımından ufuk açıcı olacaktır. Bu itibarla, inmeli hastaları değerlendirirken lipid profili test bataryalarına disfonksiyonel HDL de dahil edilmelidir. Bu alanda benzer öngörüler içeren pek çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler; Akut iskemik inme, Oksidatif stres, Disfonksiyonel HDL, Myeloperoksidaz, Lipid Hidroperoksit, Enfarkt volümü

THE RELATIONSHIP OF DYSFUNCTIONAL HDL, MYELOPEROXIDASE, LIPID HYDROPEROXIDES LEVELS WITH STROKE VIOLENCE AND INFARCTUS VOLUME, AND ITS PROGNOSTIC VALUE IN DETERMINING DISABILITY IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

SUMMARY

Introduction: Ischemic stroke is a neurological disorder that develops acutely as a result of decreased cerebral blood flow to a specific area of the brain due to vascular damage and is one of the most important causes of mortality and morbidity worldwide. Inflammatory mechanisms such as myeloperoxidase, superoxide free radicals, hydrogen peroxide, nitric oxide and lipid peroxidation, which lead to endothelial dysfunction and plaque instability, which are the basis of micro and macroangiopathy, which are formed as a result of increased oxidative stress in the ischemic stroke process, adversely affect anti-inflammatory and antiatherogenic functions, It initiates the atherogenic and thrombogenic process, which affects both the cardiovascular system and the cerebrovascular system, creating an important risk factor for stroke. The aim of this study is to examine the interaction of serum dysfunctional HDL, myeloperoxidase and lipid hydroperoxidase levels with clinical severity of stroke and infarct volume level in patients with acute ischemic stroke and to determine the prognostic value of these parameters in determining disability.

Materials and Methods: This prospective descriptive case series consists of 100 patients aged 18-80 years who were admitted to Ankara City Hospital Emergency Department between April 2020 and September 2020 with acute ischemic stroke in the first 24 hours and were inpatient in the Neurology Clinic. It was carried out by obtaining written consents of 50 volunteer control group participants between the ages of 18-80 who applied to the Neurology Outpatient Clinic. In the clinical evaluation of the patients; Early disability was detected in each patient using the National Institues Of Healt Stroke Scale Scores and the Modified Rankin Scale (mRS) at discharge. In line with the information obtained from the patients' history and medical history, the type of ischemic stroke, the presence of a previous stroke or sequelae, the drugs used including antiaggregant/anticoagulant drugs before, and additional chronic diseases were noted. Immediately after the diagnosis of ischemic cerebrovascular disease is confirmed with clinical and cranial imaging, blood samples were collected from each participant to measure serum dysfunctional HDL, myeloperoxidase (MPO), lipid hydroperoxidase (LOOH), HBA1C, serum lipid profile ((total cholesterol (TC), LDL (Low density Lipoprotein), HDL (High density lipoprotein)) triglyceride (TG)). Biochemical evaluation of Serum Dysfunctional HDL (Paraxonase (PON) activity), MPO, serum LOOH was carried out by Ankara City Hospital Biochemistry Clinic. For the measurement of dysfunctional HDL, isolation of HDLs was performed based on the principle of high positive correlation between the dysfunctional feature of HDL and the myeloperoxidase / paraoxonase ratio and detecting the dysfunction of HDL. PON enzyme activity measurement was performed on the basis of spectrophotometric measurement of 4-nitrophenol formed as a result of enzymatic hydrolysis of paraoxon used as substrate at 412 nm wavelength. Paraoxon hydrolysis rates were evaluated by measuring 4-nitrophenol formation spectrophotometrically at 25C 412 nanometers. PON enzyme activity was used as a molar extinction coefficient of 17, 1000 M-1 cm. After taking samples for

MPO measurement, it was waited for 30 minutes to complete coagulation, followed by centrifugation at 1300xg for 10 minutes. Samples were kept in each eppendorf tubes at -80 ° C until analysis. Measurement of MPO levels was made using commercially available Human Myeloperoxidase ELISA kits (Cayman Chemical, Michigan, USA). For the Human Myeloperoxidase ELISA kit (Item no: 501410), the detection range in the analysis of the samples was determined as 0.2-10 ng / mL and the sensitivity as 0.2 ng / mL. The within-run and inter-run CV (coefficient of variation) for the kit was determined as 3.83% and 8.13%, respectively. LOOH was measured by the xinelol orange method. The method was applied according to the principle that Fe + 2 oxidized to Fe + 3 with LOHH in an acidic environment. In order to calculate the infarct volume, the area of the infarct was calculated with the Free hand ROI tool in DWI sections, and this area information obtained from each section was collected. The volume information was created by multiplying the section thickness of 5 mm by the sum of the interslice gap 1 mm (6 mm).Volume information was created by multiplying. In parallel with the infarct volume examination in patients with acute stroke, the statistical correlation of the relevant biochemical parameters was investigated. SPPS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) statistical package program was used to evaluate the data. The cut-off scores of the patients and healthy individuals according to the measurement parameters were evaluated by ROC analysis. AUC Value, Sensitivity, Selectivity values were calculated. A $p < 0.05$ level was considered statistically significant.

Results: Patient group was evaluated with demographic data (ie age, gender, race, marital status, chronic diseases and drug use), clinical disability scores (arrival NIHS, discharge NIHSS, discharge mRS), MRI infarct volume (ROI CM2) and serum HBA1C, TC, LDL , TG, HDL, LOOH, MPO and MPO / PON. The control group was evaluated with serum TC, HDL, LDL, TG, LOOH, MPO and MPO / PON.57% of the patients included in the study were female (n: 57) 48% (n: 48) were male; 52% of the control group was female (n: 26) and 48% were male (n: 24). The mean age was 66.31 ± 11.947 in the patient group and 64.9 ± 6.11 in the control group. Gender distribution and mean ages were similar between the groups ($p = 0.561$; $p = 0.121$, respectively). Serum TC, HDL, LDL, TG, PON, LOOH, MPO and MPO / PON values were measured and compared in the patient and control groups. Except for TG, other measured parameters showed statistically significant difference between groups. While TC, LDL, LOOH, MPO levels and MPO / PON ratio were lower in healthy controls than in the patient group; HDL and PON were found to be significantly lower in the patient group, although the TG level was found to be high in patients with stroke, it did not reach statistical significance. Correlation analyzes were performed to investigate whether there was a relationship between serum TC, HDL, LDL, TG, PON, LOOH, MPO, MPO / PON levels and arrival NIHSS, discharge NIHSS, discharge MRS and infarct volume (ROI (cm 3). A weak negative correlation was found between NIHSS and between LOOH and discharge mRS ($r = -0.204$ p \u003c0.05; $r = -0.244$ p \u003c0.05, respectively). Logistic regression analyzes performed to reveal factors that may affect stroke severity (NIHSS score 6 and above) and early disability (mRS score 2 and above) did not show statistical significance for lipid profile, LOOH, PON, MPO, MPO / PON. Hypertension (OR = 3.287, 95% CI = 1.080-10.009, $p = 0.036$), presence of diabetes (OR = 0.292, 95% CI = 0.089-0.962, $p = 0.043$) and HbA1c levels (OR = 1.487, 95) % CI = 1.096-2.019, $p = 0.011$) were determined as an independent risk factor for stroke severity. For early disability, presence of diabetes (OR = 0.011, 95% CI = 0.000-0.893, p =

0.044), HbA1c levels (OR = 5.059, 95% CI = 1.222-20.939, p = 0.025), infarct volume (OR = 1.027, 95% CI = 1.008-1.047, p = 0.005) and arrival NIHSS score (OR = 21.646, 95% CI = 3.113-150.524, p = 0.002) were determined as independent risk factors. ROC curve analyzes performed to reveal the sensitivity and specificity of lipid profile, PON, MPO, LOOH levels and PON / MPO ratio in predicting stroke severity, and early disability revealed statistical significance only for LOOH. The cut-off point in the mRS score for early disability is accepted as 2, LOOH, with 68.49% sensitivity and 55.56% selectivity (p = 0.0375); The cut-off point is accepted as 4 in the mRS score, it can predict disability with 76.00% sensitivity and 57.33% selectivity (p = 0.0377). The cut off value is 7.2 and 6.2, respectively.

Conclusion: Conclusion: In our study, serum dysfunctional HDL, which is an important atherosclerotic risk factor contributing to the inflammatory process in patients with acute stroke, MPO, which is a lysosomal enzyme secreted from leukocytes in response to oxidative stress and is an important etiological factor in cerebrovascular events by causing endothelial dysfunction and PON showing its activity, LOOH activity levels, which are indicators of increased levels of free oxygen radicals due to the effect of MPO / PON values and cerebral blood flow, relationship with stroke severity and infarct volume, and its prognostic value in determining disability were examined. It has been shown that these markers are significantly increased in serum levels in the patient group and it has been statistically proven that they contribute to the infarct volume and clinical disability. Although the relationship between low HDL levels and recurrence of stroke has been demonstrated in studies up to now, there are not enough studies on the effect of HDL functionality in stroke patients, rather than HDL level. In this respect, our study will be seminal in terms of showing the correlation between dysfunctional HDL and infarct volume, as well as PON activity and stroke severity in stroke patients. As such, dysfunctional HDL should be included in lipid profile test batteries when evaluating stroke patients. Many studies with similar predictions are needed in this area.

Key words; Acute ischemic stroke, Oxidative stress, Dysfunctional HDL, Myeloperoxidase, Lipid Hydroperoxide, Infarct volume

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnme, Dünya Sağlık Örgütünün tanımlamasına göre vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmaksızın fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ile karakterize klinik bir sendromdur. Semptomlar yirmi dört saatten uzun sürer ve ölümle sonuçlanabilir (1). İnme; dünyada ikinci sırada yer alan ölüm nedenidir (2). Aynı zamanda özürlülük yapmada birinci sırada olup endüstrileşmiş toplumlarda hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli bir yer tutmaktadır. Yüksek mortalite ve morbiditesi, tedavi maliyeti ve sıklığının artması nedeniyle toplum sağlığı için önemli bir sorun oluşturmaktadır. İnme olgularının %95'inden serebrovasküler patolojiler sorumludur. Serebrovasküler patolojilere bağlı inme vakalarının %80 sebebi iskemik nedenlerdir (3,4).

İnme riskinin ve risk faktörlerinin bilinmesi, önleyici girişimlerin geliştirilmesi için önem taşımaktadır. İnmenin fizyopatolojisinde oksidatif stresin önemli bir rolü olduğu ve serbest oksijen radikallerin üretimini indükleyerek iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü oluşturduğu bilinmektedir (5). İskemik inme sürecinde antioksidan savunmanın yetersiz kalması sonucu serbest oksijen radikallerinin artarak kan beyin bariyerinin yıkılmasına ve beyin kan akımını bozarak serebral inflamatuar yanıtın oluşmasına neden olduğuna dair bir dizi deneysel çalışma mevcuttur (6,7). Oksidatif süreçlerin ateroskleroz patogenezinde anahtar rol oynadığına dair önemli kanıtlar vardır. Birçok çalışma MPO, superoksit serbest radikal, hidrojen peroksit, hidroksil radikali, nitrik oksit (NO) ve lipid peroksidasyonu ile koroner arter hastalığının gelişimi arasında bir ilişki olduğunu ve bu ilişkinin temelinde, esas olarak lipit peroksidasyonu ve nitrik oksit tüketimi ile endotel disfonksiyonuna ve plak stabilitesizliğine yol açan enflamatuar mekanizmaların -potansiyel rol oynadığını göstermiştir (8,9).

Oksidatif süreç, antienflamatuar ve antioksidatif proteinlerin kaybı, proenflamatuar proteinlerin artışı ile kombinasyon halinde, HDL'nin işlevsiz hale getirilmesinin bir bileşenidir (10). Vücutta birçok önemli fonksiyonu bulunan başta makrofaj ile kolestrol atımı ve RCT'nin (reverse cholesterol transport) teşviki, anti-

inflamatuar, anti-trombotik, anti-apoptotik, pro-fibrinolitik ve anti-oksidatif özellikleri sayesinde ateroskleroza karşı koruyucu etkiye sahip HDL'nin düşük seviyelerine neden olur ve fonksiyonel apolipoproteinlerin mevcudiyetini veya ABCA1 ve ABCG1 aktivitelerini bozarak aterogenezi güçlü bir şekilde etkileyebilir (10,11). HDL, yapısı ve bileşimi değişince aterosklerozdan koruyucu özelliklerini yitirdiği gibi, patolojik fonksiyonlar da kazanmaktadır. Zira disfonksiyonun karakteristik özellikleri arasında PON1 ve apoA-1 gibi bileşenlerde azalma ve aktivite düşüklüğü bulunur. Disfonksiyonel HDL, yükseltgenmiş fosfolipid, trigliserit, serum amiloid A (SAA), kompleman C3 ve diğer enflamatuar proteinlerin içeriğinin artmasına neden olur (11).

Enzimler HDL proteinlerini modifiye edebilir. MPO, nötrofiller ve monositlerde bulunur ve mikroorganizmaların öldürülmesinde önemli bir rol oynar (12). Bu aktiviteyi klorür iyonları ve hücrede üretilen hidrojen peroksidini kullanarak hipoklorik asidi oluşturmak suretiyle gerçekleştirir. MPO enzim aktivitesindeki bir artış difonksiyonel HDL'de artışa yol açar. Keza bu enzim unstabil aterojenik plaklar için bir markerdir. Serum MPO/HDL oranı atrmış vasküler enflamasyona işaret eder. Disfonksiyonel HDL'nin membran lipid hidroperoksitlerinin katabolize etme kabiliyetleri azalır. Alan Daugherty ve arkadaşları, MPO'nun RCT yolağının ilk adımında lezyondan kolesterolün çıkarılması için HDL'nin tam işlevselliği sürdürmesi gereken bölge olan aterom plağında yüksek seviyelerde bulunduğunu gözlemlemişlerdir (8). Hazen ve arkadaşları, MPO'nun kandaki seviyelerinin kalp hastalığı olan hastalarda kontrol hastalarına göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (9).

Bir dizi çalışmada kardiyovasküler hastalıklarda aslında HDL düzeyinden ziyade HDL'nin işlevselliğinin kardiyovasküler hastalık riski üzerine etkili olduğu ortaya konmuş olsada henüz strok hastalarında bu alanda yapılmış yeterli sayıda çalışma yoktur. İnme şiddetinin, iskeminin büyüklüğünün, aterosklerozun HDL seviyesi ile mi yoksa onun fonksiyonel kapasitesiyle mi ilişkili olduğunun ortaya konması hem tedavi prensipleri hem de terapotik yaklaşım geliştirirken odaklanılması gereken patofizyolojik durumların tespiti açısından yol gösterici olacaktır. Aynı zamanda hem disfonskiyonel HDL hem de belirlenen parametrelerden olan LOOH ve MPO düzeyleri akut inmeli hastalarda eş zamanlı değerlendirilecek gerek birbirlerine prognostik açıdan üstünlükleri belirlenecek gerekse her birinin enfarkt volümü ve

klinik dizabiliteye etkisi incelenecektir. Bu alanda henüz yeterli çalışma ve projenin olmamasından dolayı bizim çalışmamız bu açıdan birçok araştırmacı için ufuk açıcı olacaktır.

Bu çalışmada amacımız iskemik inmeli hastalarda disfonskiyonel HDL, MPO, LOOH değerlerinin inme şiddeti ve enfarkt volümüyle ilişkisini ve disabiliteyi tayin etmede prognostik değerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

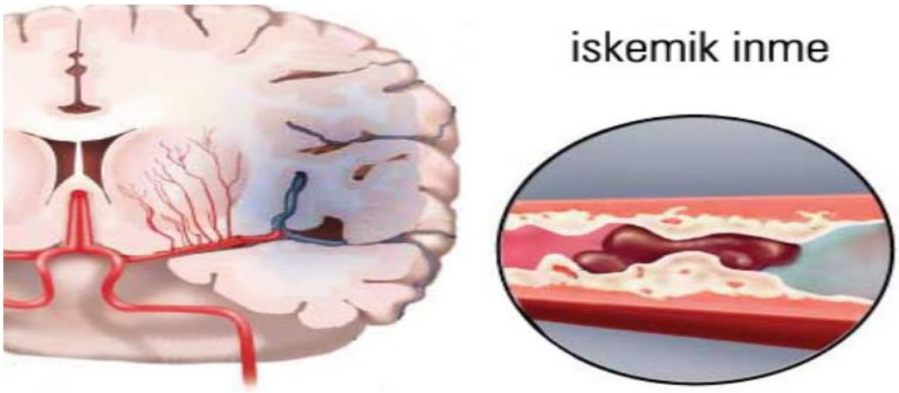
2.1 İnme

2.1.1 Tanım

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlanmasına göre inme; vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmaksızın fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ile karakterize bir klinik sendromdur. İnme; dünyada ikinci sırada yer alan ölüm nedenidir (1,13). Aynı zamanda özürlülük yapmada birinci sırada olup endüstrileşmiş toplumlarda hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli bir yer tutmaktadır (14) .

Semptomlar yirmi dört saatten uzun sürer veya ölümle sonlanabilir (1). Sendrom ağırlığı; bir iki günde tam düzelme, kısmi düzelme, ağır özürlülük ve ölüm olasılıklarını içeren geniş bir değişkenlik gösterir (15). İnmeler serebral iskemi (%60-80), intraserebral kanama (İSK) (%10-15), subaraknoid kanama (%3-10) olmak üzere 3 ana grupta toplanmıştır (16).

İskemik inme, genellikle pıhtının serebral arteri tıkaması (Şekil 1) nedeniyle beyne yeterli oksijenin ulaşamaması sonucu oluşur (17). Bu durum hipoperfüzyon, hipotansiyon gibi düşük akım durumlarında global serebral iskemi şeklinde oluşabileceği gibi, lokal kan akımının tıkanıklığından kaynaklanan fokal serebral iskemi şeklinde de meydana gelebilir. İnme oluşmasında beyni besleyen kan damarlarındaki kan akımı azalması en önemli rolü oynar. İskemik hasar, oksijen ve glukoz kaybı sonrası yüksek enerjili fosfat oluşamaması ve hücresel hasara sekonder oluşan mediatörlerle meydana gelir. (18).



Şekil 1: İskemik İnme Oluşumu, **(17)**.

2.1.2 İnme İnsidansı

İnme insidansı çalışmalarında ortalama olarak bir yılda, her 1000 kişide 2 yeni inmenin ortaya çıktığı saptanmıştır (19). Yaşlı popülasyonda (45-84 yaşlar) bu oran binde dörde çıkmaktadır. Son yıllarda, 20 yaş altı grupta da inme insidensinde %25'lik bir artış gözlenmiştir(19,20). Son 20 yılda yapılmış olan çalışmalara göre inme insidansı 1-3/1000 dir. (21,22). Yıllık inme insidansı 55-64 yaşında 1,3-3,6/1.000, 65-74 yaşında 4,9-8,9/1.000, 75 yaş üzerinde 13,5-17,9/1.000'dir. 44 yaşından önce görülen inmeler tüm inmelerin ancak %3-5'ini oluşturmaktadır. Kadınlarda 55-64 yaşları arasında inme insidansı erkeklerden 2-3 kat daha azdır. 85 yaşına doğru bu fark azalmaktadır (14). Siyahlarda inme oranı beyazlardan daha yüksektir (23).

Beyin damar hastalıkları ve inme dünyada üçüncü sıklıkta ölüme neden olan hastalık grubu olup Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) ölüm istatistiklerine göre 2016-2018 yılı serebrovasküler hastalık sebepli ölüm 35.000'in üzerindedir (24).

2.1.3 İnme Prevalansı

Coğrafi faktörlerin prevelansta önemli rolü olup, batı ülkelerinde inme prevalansı 8/1000, Japonya'da 20/1000'dir (25,26). Ülkemizde bu konu hakkında henüz net veriler mevcut değildir.

Bogousslavsky ve ark. (27) tarafından yapılan bir çalışmada, tüm inmelerin %89'nun iskemik olduğu bununda %42'sinin aterosklerotik nedenli inmeler olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde, Ege Üniversitesinde bu konuyla ilgili yapılan bir araştırmada tüm inmelerin %77'sinin iskemik olduğu bunun da %37'sinin ateroskleroza bağlı olduğu bulunmuştur. İskemik inmelerde ortalama yaş, 63±12

hemorajik inmelerde ise 59 ±12 yıldır (28). Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda, iskemik inmeler tüm inmelerin % 80 – 90'ını oluşturmakta ve iskemik inmelerde aterosklerozun %27-43'nden sorumlu olduğu gösterilmiştir (27). Laküner infarktların sıklığı %13-20 arasında iken kardiyak kökenli inmelerin sıklığı ise %22-33 arasındadır (29,30).

2.1.4 İnme Epidemiyolojisi

İnme klinik olarak tanımlanmış bir sendromdur ve beyin infarktı, İSK ve SAK gibi farklı alt tipleri içerir. Tüm inmeler içinde beyin infarktı %80 (%70-85), İSK %15 (%7-15) ve SAK ise %5 (%2-8) oranında görülür (31).

İnme sadece gelişmiş ülkelerde değil, tüm dünyada da koroner kalp hastalığı ve kanserlerin ardından üçüncü sıklıkta gelen ölüm nedenidir

İnme mortalitesinde batı ülkelerinin çoğunda ve Japonya'da son 50 yıldır süregelen bir azalma izlenmektedir. Mortalite azalması, bazı ülkelerde 1980'li yılların ortalarına kadar izlenen inme insidansindeki azalmanın ötesindedir ve inme ağırlığı ile inmeye bağlı olgu ölüm oranının yıllar içinde azaldığını düşündürmektedir (32,33). Buna rağmen, gene yıllar içinde toplumdaki yaşlı insan oranındaki artışa bağlı olarak inme ve inmeye bağlı ölümlerin mutlak sayısı artmaktadır.

İnmenin toplumsal yükü çok ağırdır. Ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre değişkenlik göstermekle birlikte, inmeli hastaların yaklaşık %20'si erken dönemde olmak üzere %30'u bir yıl içinde ölmekte, yaşayanların üçte biri de günlük işlerinde başkalarına muhtaç olarak yaşamlarını sürdürebilmektedirler (19,20). Böylece inme, toplumda üçüncü en sık ölüm nedeni olmasının yanı sıra, erişkinlerde ilk sırada gelen maluliyet nedenidir. Yaşa özel mortalite oranları 45 yaşından sonra artar ve her beş yılda bir ikiye katlanır (20). Nörolojik hastalıklar nedeniyle hastaneye yatan olguların yarısından fazlasını inmeli hastalar oluşturmaktadır (34,35). Nüfusu giderek yaşlanan ülkemizde de inmenin çok önemli ve önlenebilir bir sağlık sorunu olduğu açıktır.

2.1.5 İnmede Risk Faktörleri

Epidemiyolojik çalışmalarla iskemik inmeye neden olabilecek risk faktörlerinin saptanması sağaltıcı ve koruyucu hekimlik açısından büyük önem taşımaktadır. İnme

risk faktörleri; inmenin alt tipi, risk faktörünün değiştirilebilirliği ve inme ile ilişkisinin bilimsel kesinliği dikkate alınarak sınıflanabilir.

2.1.5.1 İskemik İnme Risk Faktörlerinin Sınıflandırılması (16)

2.1.5.1.1 Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

a) Yaş
b) Cinsiyet
c) Herediter/ailesel özellikler
d) Irk/etnisite
e) Coğrafi bölge

2.1.5.1.2 Değiştirilebilen Risk Faktörleri

a) İnme ile ilişkisi kesin olan ve değiştirilebilen risk faktörleri

a) Hipertansiyon
b) Kalp hastalıkları (atriyal fibrilasyon, koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, infektif endokardit, mitral stenoz, yakın tarihli geniş miyokard infarktüsü)
c) Sigara
d) Diyabet
e) Dislipidemi
f) Diyet, obezite, fiziksel inaktivite
g) Menopoz sonrası hormon tedavisi
h) Orak hücreli anemi
i) Asemptomatik karotis stenozu

a) Hipertansiyon

Hipertansiyon (HT), iskemik inme için en önemli değiştirilebilir risk faktörü olup varlığında iskemik inme sıklığı 4 kat artar (36). HT, endotel disfonksiyonu meydana getirerek ve endotelin lipoproteinlere geçirgenliğini artırarak ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunmaktadır(36,37). Büyük arter

tıkanmasını ve embolizmini kolaylaştırır ayrıca doğrudan obstrüktif ateroskleroza neden olarak laküner infarkta yol açar.

Arter basıncı azaldıkça belirli bir alt sınır bulunmaksızın inme riski de azalmaktadır. İlk inmelerin yaklaşık %70'inde kan basıncı değerleri yüksek bulunmuştur ve %60'ı HT'na bağlanabilir. Antihipertansif tedavi ile inme riskinin %40 oranında azaldığı gösterilmiştir. 14 randomize çalışmanın meta-analizinde, diastolik kan basıncında 5-6 mmhg azalmanın inme riskini %42 azalttığı gösterilmiştir (37). Altmış yaş üstü izole sistolik hipertansiyonu olan kişilerde 5 yıl süreyle 2.6 mmhg düşürülmesiyle inme insidansında %36 azalma tespit edilmiştir (38,39).

b) Kalp hastalıkları (atriyal fibrilasyon (AF), koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, infektif endokardit, mitral stenoz, yakın tarihli geniş miyokard infarktüsü)

Birçok kalp hastalığının inme riskini artırdığı bilinmektedir.İskemik inmelerin %20'si kardiak embolizme bağlıdır (40). Gençlerde en önemli embolijenik kalp hastalıkları, AF ile birlikte veya yalnız olarak görülen mitral stenoz, kapak replasmanı yapılması ve bu hastalarda sık görülen infektif endokardit, tek başına ya da interseptal anevrizma ile birlikte olan patent foramen ovale, kardiak tümörler, mitral regurjitasyon veya AF ile birlikte olan mitral valv prolapsusu, Libman Sack endokarditi, dilate kardiomyopatilerdir. Orta yaş ve üzerinde ise en sık görülen kardioemboli sebebi myokard infarktüsüdür. İleri yaşta en önemli kardiojenik emboli riski taşıyan hastalık nonvalvuler atrial fibrilasyondur.

AF en güçlü ve tedavi edilebilir inme prekürsörüdür. Kardioembolik inme yaklaşık %50'si AF varlığında ortaya çıkar (40,41). İleri yaşta en önemli kardiyojenik emboli riski taşıyan hastalık, nonvalvüler atriyal fibrilasyondur (NVAF). NVAF'da yıllık inme görülme hızı yılda ortalama %3-5 olup, daha önce geçirilen GİA veya inme, sistolik HT ve sol ventrikül fonksiyonlarında azalma, ileri yaş, diyabet ve cinsiyet (kadınlarda) bu riski arttırmaktadır (42).

c) Sigara

Sigara, CRP gibi inflamasyon markerlarını, LDL oksidasyonunu artırmakla birlikte sigara içenlerde endotel disfonksiyonu meydana gelir.

Endotel disfonksiyonunun oluşmasında sigara içiminden dolayı kanda CO (Karbon monoksit) artışının rolü olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca kanda fibrinojen seviyesini ve trombosit aktivasyonunu sonucu koagülasyon eğilimini arttırır. Framingham çalışmasında, inme riski 1.8 olarak bulunmuş olup, bu risk sigara bırakıldıktan 5 yıl sonra içmeyenlerin düzeyine inmektedir (43). Sigara dumanına maruz kalanlarda yapılan çalışmalarda da bu risk en az 1.2 olarak bulunmuştur. (44).

d) Diyabet

Diabetes mellitus iskemik inme için bağımsız risk faktörüdür. Diabetes mellitus ateroskleroz yatkınlığını ve HT, obezite, hiperlipidemi gibi diğer aterojenik risk faktörlerinin sıklığını arttırır. Diabetes mellituslu hastalarda kardiyovasküler olay sıklığı 3-5 kat fazladır. Çeşitli çalışmalarda diyabetin iskemik inme riskini 2-6 kat arttırdığı gösterilmiştir. Diyabet inme riskini erkeklerde 1,8, kadınlarda ise 2,2 kez arttırır. Honolulu Heart Program'da (45) DM'ta iskemik inme riski 2.45 olarak hesaplanmıştır. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) (46) ve The Diabetes Control and Complication Trial Research Group çalışmalarında uzun süre ciddi kan şekeri kontrolü ile izlenen hastaların mikrovasküler komplikasyonlarında azalma gözlenirken inme riskinde bir düşme görülmemiştir. Fakat, diyabetli hastaların yaklaşık %40-60'ında birlikte bulunan hipertansiyon tedavisi inme riskini %44 azalttığı gösterilmiştir.

e) Dislipidemi

Serum kolesterolü düzeyi ile aterosklerotik damar hastalığı sıklığı arasında kuvvetli bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin risk faktörü devam ettiği sürece inme için sürekli bir etiolojik faktör olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir (47). Diyet, medikal tedavi ve diğer yöntemlerle kolesterol seviyesi düşürüldüğünde koroner olay ve inme sıklığının azaldığı da bilinmektedir. Ekstrakranyel karotis-vertebral ultrasonografi çalışmalarında kolesterol seviyesi ile karotis intima-media kalınlığının paralellik gösterdiği saptanmıştır. Lipid düşürücü ajan olan statinlerle yapılan çalışmalarda iskemik inme riskinin %32-50 arasında azaldığı gösterilmiştir (48). HDL kolesterolün 35 mg/dl altında olması ateroskleroz gelişmesi için bağımsız bir

risk faktörüdür. Gene HDL düşüklüğü ile birlikte olan trigliserid yüksekliği, kardiyovasküler olay sıklığı bakımından bir risk faktörüdür (36).

HDL, anti-oksidatif, anti-enflamatuar,ve anti-apoptotik etkileri olan bir lipoproteindir. Ek olarak, HDL endotel disfonksiyonunu iyileştirir ve fazla kolesterolü makrofajlardan uzaklaştırır. Son çalışmalar, HDL'de meydana gelebilecek bir işlev bozukluğunun, anti-enflamatuar aktivite, vazodilatör fonksiyonu, anti-apoptotik aktivite, anti-oksidatif aktivite ve kolesterol efflux kapasitesinde fonskiyon kaybına neden olacağını öne sürmüştür (49,50).

Lipid düşürücü ajan olan statinlerle yapılan çalışmalarda iskemik inme riskinin %32-50 arasında azaldığı gösterilmiştir (48). Bu çalışmalarda serum kolesterol düzeyi normal olan kişilerde de riskin azalması, statinlerin antitrombotik ve nöroprotektif etkileri olduğunu düşündürmektedir.

f) Diyet, obezite, fiziksel inaktivite

Orta derecede fiziksel aktivite (haftanın çoğu günlerinde 30-60 dakika hızlı yürüyüş eşdeğeri) kan basıncının azalması, kilo verilmesi, HDL kolesterolde artış, LDL kolesterolde azalma, insülin duyarlığında artış, glikoz toleransında düzelme, trombosit agregasyonunda azalma ve sigaranın bırakılmasını kolaylaştırma gibi olumlu etkilere sahiptir. Fiziksel aktivitede artışın, koroner kalp hastalığı sıklığını azaltmanın yanı sıra, bir çalışmaya göre sadece erkeklerde, başka bir çalışmaya göre ise her iki cinste inme riskini azalttığı gösterilmiştir. Obezite; kan basıncında, glisemide ve aterojenik kan lipidlerinde artışa yol açabilir ve bazı çalışmalarda bağımsız olarak inme insidensi ile ilişkili bulunmuştur. Santral obezite (abdominal bölgede yağ toplanması) genel obeziteye göre aterojenik hastalıklar açısından daha önemli olabilir. Sebze, meyve ve liflerden zengin; haftalık balık tüketiminin olduğu, yağ, özellikle de doymuş yağlardan fakir, düşük sodyum içerikli bir diyet genel olarak sağlığı korumak için tavsiye edilmektedir.

g) Menopoz sonrası hormon tedavisi

Postmenopozal semptomları ortadan kaldırmada hormon replasman tedavisi (HRT) oldukça etkin bir yaklaşımdır. Son 10 yıla kadar olan gözlemsel çalışmaların ışığı altında postmenopozal HRT'nin kadını KV

olaylardan da koruduğu düşünülürdü. Nitekim birçok deneysel ve hayvan çalışmalarında östrojenin kardiyoprotektif olduğu gösterilmiş, (51) HRT kullanan kadınlarda yapılan gözlemsel çalışmalarda koroner arter hastalığı (KAH) riskinin %35-50 oranlarında azaldığı saptanmıştı.(51,52). Ancak yakın zamanda yapılan randomize çalışmalar HRT'nin gerek birincil gerekse ikincil korumada kardiyak yönden klinik yararının olmadığını göstererek gözlemsel çalışma verilerini doğrulamadı ve HRT kullanımı ile ilgili karmaşalara neden oldu (53,54).

Menopoz gelişimi kadının yaşından bağımsız olarak belirgin risk artışına sebep olmaktadır. Nitekim hiç HRT kullanmamış kadında doğal menopozun görülme yaşının erkenliği ve bilateral ooferektomi öyküsünün varlığı ile kardiyovasküler hastalık riski arasında ilişki saptanmıştır (55).

h) Orak hücreli anemi

Otozomal dominant geçişli nadir bir hastalık olan orak hücreli anemi vakalarında inme prevelansı %11'dir (56). Stroke Prevention Trial (STOP) çalışmasında, sık kan transfüzyonları uygulanan grupta inme riskinin %10'dan %1'e düştüğü gösterilmiştir

i) Asemptomatik karotis stenozu

65 yaş üzerindeki erkeklerde %50'den fazla asemptomatik karotis stenozu %7-10, kadınlarda ise %5-7'dir. İnme riski, stenozun derecesinin artmasıyla yükselmektedir (57). Üfürüm duyulan taraf ile infarkt alanı her zaman paralellik göstermemektedir. Eğer eşlik eden hipertansiyon, diyabet veya koroner kalp hastalığı varsa riskin daha fazla olduğu görülmektedir. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis (ACAS) çalışmasında, endarterektomi yapılan vakalarda, medikal tedavi görenlere göre 5 yıllık mutlak risk azalması %5.9'dur. Bu durumda, %60-99 karotis darlığı olan ve beklenen yaşam süresi 5 yıldan fazla olan vakalara, cerrahi riskin %3'ün altında olduğu merkezlerde operasyon önerilmektedir (58).

b) İnme ile ilişkisi veya değiştirilmesinin etkisi kesin olmayan risk faktörleri

a) Metabolik sendrom

b) Hiperhomosistinemi

c) Alkol kullanımı

d) Madde kullanımı

e) Oral kontraseptif kullanımı

f) Hiperkoagülabilite (antikardiyolipin antikoru, lupus antikoagülanı, faktör V Leiden mutasyonu, protein C eksikliği, protein S eksikliği, antitrombin 3 eksikliği gibi)

g) Lipoprotein (a) yüksekliği

h) İnflamatuvar süreçler (periodontal hastalık, Chlamydia pneumoniae infeksiyonu, Sitomegalovirus infeksiyonu, Helicobacter Pylori "cytotoxin-associated gene A" seropozitifliği, akut infeksiyonlar, yüksek hs-CRP)

i) Migren

j) Uyku apnesi

a) Metabolik sendrom

İskemik inmenin çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır. Bunlardan biri giderek önem kazanan Metabolik sendromdur (MtS). MtS, fiziksel inaktivite ve değişen beslenme koşulları nedeniyle giderek sıklığı artan multifaktöriyel bir bozukluktur. Abdominal obezite, diabet veya insülin rezistansı, hipertansiyon , trigliserid yüksekliği ve HDL- kolesterol düşüklüğü MtS'nin birer bileşeni olmakla birlikte aynı zamanda iskemik inme için ayrı ayrı risk faktörleridir. Dolayısıyla MtS de iskemik inmede bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. MtS'li hastalarda koroner kalp hastalığı (KKH) ve inme riski üç kat artmıştır (59).

b) Hiperhomosisteinemi

Homosistein metioninden sentezlenen bir aminoasit olup, vasküler endotel hücrelerinde hasara neden olduğu belirlenmiştir. Homosisteinin endotel hücreleri üzerindeki toksik etkisi, aynı zamanda vazodilatatör ve trombosit agregasyon inhibitörü olan nitrik oksitin endotelyal hücrelerden salınımının inhibisyonu etkisi ile trombotik olaylara yol açacağı öne sürülmüştür (60). Plazma homosistein düzeyleri ile aterosklerotik vasküler hastalık arasındaki ilişki ve hiperhomosisteineminin ateroskleroza neden olduğu daha önceki

dönemlerde de bilinmekteydi (61). Yapılan araştırmalarda orta ve yüksek hiperhomosisteinemi ile iskemik inme arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (62). Kong-Wong ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise hafif ve orta hiperhomosisteineminin aterosklerotik vasküler hastalıklarla ilişkisi bildirilmiştir (61). Hiperhomosisteinemi iskemik inme için bağımsız risk faktörüdür. Hiperhomosisteinemi aterojenik etkisi nedeni ile iskemik inme riskini arttırır (63).

c) Alkol kullanımı

Alkol kullanımının inme riski üzerindeki etkisi miyokard infarktüsünde olduğu gibi alınan alkolün miktarına bağlıdır (64). Aşırı alkol alımı, inme riskini ve buna bağlı ölümleri de artırmaktadır. Aşırı alkol alımı, kan basıncını, trigliserid düzeylerini, paroksismal atriyal fibrilasyonu ve kardiyomiyopatiyi artırır.

d) Madde kullanımı

Madde kullanımına bağlı olarak her tipte inme görülebilmektedir (65). Bu konuda geniş epidemiyolojik çalışmalar mevcut değildir, sınırlı çalışmalarda inme riskinin yaklaşık 7 kat arttığı bildirilmektedir. Amfetamin ve psikostimulan ilaçlar vaskülite yol açarak inmeye neden olurlar. Kokain daha çok hemorajiye neden olsa da iskemiye de yol açarak kognitif bozulma ve beyin atrofisine neden olabilmektedir. Parenteral uyuşturucu kullananlarda ise endokardit, emboli, karaciğer hastalığı, infeksiyonlara meyil inme oluşumunu artırmaktadır.

e) Oral kontraseptif kullanımı

35 yaş üzeri kadınlarda inme riskini beş kat artırmaktadır. Eğer ek olarak sigara içiliyorsa bu risk daha da artmaktadır. Oral kontraseptifler, içerdikleri östrojen miktarı ile trombositler ve koagülasyon faktörlerini etkileyerek tromboza eğilimi artırırlar. Bu nedenle özellikle 50 mikrogramdan fazla estradiol içeren ilaçların son zamanlarda kullanılan düşük estradiollü kombine preparatlara oranla riski daha çok artırdığı, ilacın bırakılması ile riskin azalacağı belirtilmektedir (66,67).

f) Hiperkoagülabilite (antikardiyolipin antikoru, lupus antikoagülanı, faktör V Leiden mutasyonu, protein C eksikliği, protein S eksikliği, antitrombin 3 eksikliği gibi)

Hiperkoagülabiliteye yol açan; Protein C ve S eksikliği, Aktive protein C rezistansı (68,69), Antitrombin III eksikliği ve protrombin 20210 mutasyonu daha çok venöz tromboza yol açmakla beraber iskemik inmeyle de ilişkilidirler. Antifosfolipid antikorları da özellikle gençlerde rekurren inmelerden sorumlu tutulmaktadır (40,70,71). Antifosfolipid antikor sendromu, yüksek dıku plazminojen aktivatörü, fibrin D-dimer, von Willebrand faktör ve faktör VIIIc'nin inme riskini artıran faktörler olduğuna dair çalışmalar vardır (40).

g) Lipoprotein (a) yüksekliği

Lipoprotei(a) (Lpa) kardiyovasküler hastalıklarda, aterosklerotik süreçteki rolü gösterilmiş, olası yeni risk faktörlerinden biridir. Artmış KAH riski ile ilişkisi gösterilen Lpa'nın inme için de risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. "Kuzey Manhattan İnme Çalışması'nda, Lpa düzeyi 30 mg/dl üstünde olan kişilerde, HT, DM, KAH, sigara, yaş, cinsiyet ve ırk faktörleri de eklendiğinde, inme riskinde 1,6 16 kat artış saptanmıştır. Fakat Lpa'nın, inme için risk faktörü değerinin belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. (72).

h) İnflamatuvar süreçler (periodontal hastalık, Chlamydia pneumoniae infeksiyonu, Sitomegalovirus infeksiyonu, Helicobacter Pylori "cytotoxin-associated gene A" CagA seropozitifliği, akut infeksiyonlar, yüksek hs-CRP)

İskemik inmenin en önemli nedeni aterosklerozdur. Aterosklerozun belirgin olduğu bölgelerde ve aterom plağının gelişimi süresince, çeşitli uyarılar karşısında endotel hücrelerinden; P-selektin, E-selektin, intrasellüler adezyon molekülü ve vasküler hücre adezyon molekülü eksprese olur. Bunlar lökosit adezyonunu başlatırlar. Monositler ve T-hücreleri, eksprese olan adezyon moleküllerine bağlanarak, damar hasarını arttıracak sitokinleri ve proteolitik enzimleri sekrete ederler. Bu şekilde aterosklerotik plağın fibroz kapsülünde degradasyon meydana gelir ve plak rüptürü gerçekleşir. Aterosklerotik karotis plaklarında chlamydia pneumoniae adlı bakterinin

bulunması plak destabilizasyonunda enfeksiyonun rolünü göstermektedir (73).

i) Migren

Migren ve inme arasındaki ilişkiyi araştıran epidemiyolojik çalışmalar uzun yıllardan beri yapılmaktadır. Migren ve inme birlikteliğini araştırırken başlangıçta net sonuçlar elde edilememiştir. Migrenli yetişkinler arasında yapılan bir çalışmada inmenin yıllık insidansı, 100.000'de 3.36 olarak bulunmuştur. Ancak inme için diğer risk faktörleri bulunmuyorsa bu oran, 100.000'de 1.44'e düşmektedir (74).

Heyck, migrenli 3890 olgunun 980'inde nörolojik komplikasyonlar gözlemiştir. Bu olguların 12'sinde minimal fonksiyon kaybından tam fonksiyon kaybına dek değişen oranlarda tek taraflı motor bozukluk saptanmıştır (75). Conner, migrenli olgularda çok nadiren görülebilen sürekli hemiplejinin varlığından söz etmiştir (76). Migrenli olguların orta ve ileri yaştaki anababalarında yapılan geriye dönük bir çalışmada, inme riskinde herhangi bir artış saptanmamıştır. Ama, migrenli olgularda hipertansiyon riskinin migrenli olmayanlara göre 1.7 kat fazla olduğu bulunmuştur (77). 45 yaşından daha genç kadınlarda yapılan bir araştırmada, migren ve inme belirgin olarak ilişkili bulunmuş ve sigara içen migrenli kadınlarda inme riskinin 4 katın üzerinde olduğu vurgulanmıştır (78).

j) Uyku apnesi

Obstruktif uyku apne sendromu (OUAS) ve inme birlikte bulunabilen iki ayrı hastalıktır. İkisinin ortak risk faktörleri olduğu gibi özellikle arteryel kökenli inme olgularında OUAS'ın kendisinin başlı başına bağımsız bir risk oluşturduğu bilinmektedir. Bununla birlikte venöz sistem kökenli inme veya serebrovasküler olgularında da risk oluşturabileceğine dair yayınlar vardır (79).

OUAS'ın serbest oksijen radikallerinde artış, proinflamatuvar sitokin salınımı, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve endotel disfonksiyonu yoluyla da iskemik inmede doğrudan risk faktörü olduğu gibi; uyanıklılıkta hastalığın şiddetine göre serebrovasküler otoregülatör mekanizmanın bozulduğu da bildirilmiştir (80,81). Transkraniyal dopler [Trancranial dopler-(TCD)] ve

pletismografi ile yapılan çalışmalarda OUAS'lı olgularda serebrovasküler kan akım hızının düştüğü, kan basıncı değişimlerine yanıtta gecikmenin geliştiği bu değişikliklerin ise obstrüktif apne sırasında serebral iskemiye yol açabileceği belirtilmiştir (82). Apne-hipopne indeksine göre hafif ve orta şiddette OUAS varlığı saptandığında inme için önleyici tedavi uygulanması gerektirmektedir (83).

2.1.6 İskemik İnme Fizyopatolojisi

İnfarkt, bir dokuda arteriyel akımının veya venöz drenajın engellenmesi sonucunda gelişen iskemik nekrozdur. Doku infarktı, klinik hastalığın sık rastlanılan ve çok önemli bir nedenidir. Tüm infarktların yaklaşık %99'u trombotik yada embolik olayların sonucunda oluşur ve hemen hepsi arter tıkanması sonucu gelişir. Bazen infarkt lokal vazospazm, bir aterom plağının içine kanama veya bir damarın dıştan basıya uğraması nedeniyle de oluşabilir (84).

Beyin, kardiyak debinin % 20'sini alırken toplam oksijeninde % 25'ini kullanır. Nöronlar ve glial hücreler, devamlı olarak membran potansiyellerini korumak, transmitter sentezlemek ve depolamak, aksoplazma üretmek ve bozulan yapısal kısımlarını yenilemek zorundadırlar. Bu nedenle beyin hücreleri vücuttaki diğer organlara göre daha yüksek miktarda oksijen ve enerji ihtiyacı duyarlar (85).

Beyin beslenmesinde en önemli etken serebral kan akımı (SKA)'dır. SKA'nı serebral perfüzyon basıncı (SPB) ile serebral vasküler direnç (SVR) arasındaki oran belirler: SKA=SPB/SVR. SPB ise ortalama arteryal basınç (OAB)'tan intrakranial basınç (İKB)'ın çıkartılmasıyla bulunur. Normal koşullarda SPB sabittir. Fakat kan basıncı ve serebral venöz dönüşü etkileyen durumlar SPB'nı değiştirebilirler. İKB'ın yükselmesi SPB'nı düşürmektedir. İKB, OAB'a ulaşırsa SKA bu noktada durur (85).

Beyin dokusuna giden kan miktarının kritik düzeyin altına düşmesi serebral iskemiye neden olmaktadır. Başlıca nöron hücre gövdelerinden oluşan gri cevherdeki normal kan akımının miktarı, 50-70 ml/100 gr doku/dakikadır. Aksonlardan oluşan ve myelin olarak adlandırlan yağlı bir kılıfla kaplı beyaz cevherde ise, kan akımı miktarı 10-20 ml/100 gr/dakikadır. Serebral kan akımı, otoregülasyon olarak adlandırılan bir mekanizma sayesinde 60-160 mmHg gibi geniş bir OAB aralığında sürdürülür. OAB düşük olduğu zaman, beyin arteriyollerinin dilatasyonu ile direncin azaldığı, OAB yükseldiği zaman direnci arttırmak için arteriyollerin daraldığı

saptanmıştır(104) . Gerçektende SVR'ı dolayısıyla SKA'nı en fazla etkileyen durum damar yarıçapıdır. Vazodilatasyonda SVR azalır, SKA artar. Vazokonstrüksiyonda ise SVR artar, SKA azalır (85).

İnfarkt, bir dokuda arteriyel akımının veya venöz drenajın engellenmesi sonucunda gelişen iskemik nekrozdur. Doku infarktı, klinik hastalığın sık rastlanılan ve çok önemli bir nedenidir. Tüm infarktların yaklaşık %99'u trombotik yada embolik olayların sonucunda oluşur ve hemen hepsi arter tıkanması sonucu gelişir. Bazen infarkt lokal vazospazm, bir aterom plağının içine kanama veya bir damarın dıştan basıya uğraması nedeniyle de oluşabilir (84).

İnmenin şiddetini kollateral dolaşımın varlığı ve etkilenen beyin bölgesi belirlemektedir. Bu yüzden etkilenen beyin parenkiminin bir kısmı hemen nöronal ölüme giderken (core) bir kısmı parsiyel hasar görür ki (penumbra) potansiyel olarak iyileşme ihtimali vardır. İnsanda beyin kan akımı 10-20 ml/dak/100gr olduğunda iskemik penumbra oluşur (86). İskemik penumbra, serebral arter tıkanıklığında infarktın geliştiği ağır iskemik çekirdeği çevreleyen kolleteral dolaşımın sağladığı rezidüel serebral kan akımı nedeni ile akut hücre nekrozunun görülmediği bir bölgedir (87). Beyin kan akımı tekrar sağlandığında potansiyel olarak kurtarılabileceği öne sürülmektedir (88). Bu durumda iskemik dokunun enerji ihtiyacı alt düzeydedir. Böylelikle bir süre için de olsa hücre bütünlüğünü korur. İskemi süresi uzarsa hücre ölümü başlar.

İskemi sonrası serebral nöronlarda oluşan metabolik olaylar zincirine "iskemik kaskad" adı verilmektedir. Bir iki saniye içerisinde başlar ve lokal serebral kan akımı kalıcı olarak normalin %25 altına düştüğünde hücre ölümü ile sonuçlanır. Arterial oklüzyon alanı infarkt çekirdeği adı verilen irreversibl olarak hasar gören merkezi alan ve bunu çevreleyen kollateral damar yapısı ve lokal perfüzyon basıncı nedeniyle perfüzyon bozukluğu olan ancak henüz canlılığını yitirmemiş iskemik penumbra adı verilen doku alanıdan oluşmaktadır. Bu alanda kan akımı elektriksel ve nöronal aktiviteyi sürdürmek için gereken akımdan daha düşük ama esansiyel hücresel iyon katsayılarını sağlamak için gerekenden daha yüksektir (15-35 ml/100 gr) (89).

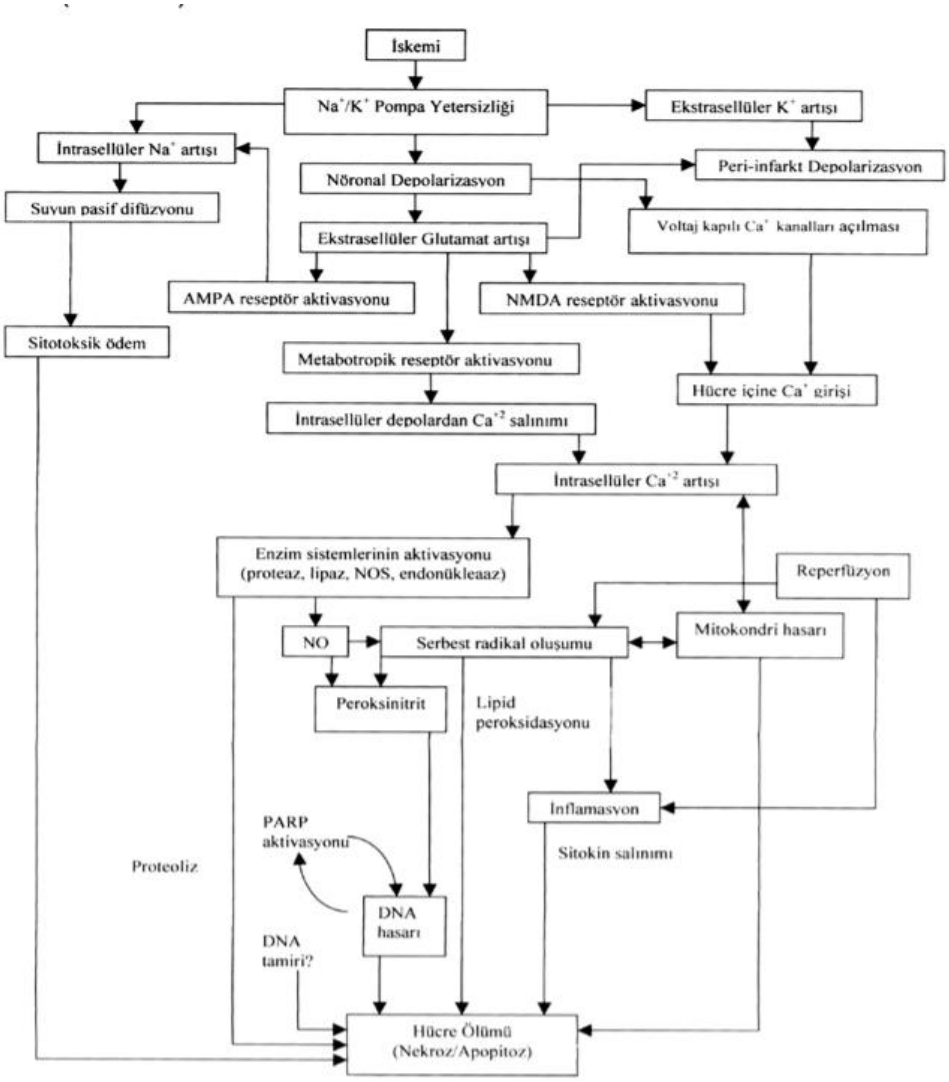
Süregen bir süreç olan iskemik kaskad (Şekil 2), indükleme, amplifikasyon ve ekspresyon olmak üzere üç tanımlayıcı faza ayrılır (89):

İndüksiyon, iskemiye karşı gelişen ilk hücresel metabolik yanıtı tanımlar ve sodyumun depolarize iskemik nöronlara girişi sonucu, uyarıcı nörotransmitter olan glutamatın büyük ölçüde salınımı ile düzenlenir. Hücre dokusundaki bu yüksek glutamat konsantrasyonu yan hücre zarlarındaki glutamat reseptörlerini aktive ederek depolarizasyon, eksitasyon ve kasliyum (Ca++) akışına neden olur. Üç ana glutamat reseptör tipinden N-metilD-aspartat (NMDA) reseptörü hücre harabiyetine neden olur. NMDA'nın aşırı uyarımı, arterial oklüzyonu izleyen ilk 15 saniyede nöronal Ca++ ve Na++'un büyük miktarda girişine yol açar. Ayrıca α-amino-3-hidroksi5-metil-4-isoksazolpropionik asit glutamat reseptörlerinin uyarılması da sodyum girişine neden olurken, metabotropik glutamat reseptörü aktivasyonu hücre içi inositol trifosfat ve diasilgliserol düzeylerini arttırır.

Amplifikasyon, hücre içi Ca++ konsantrasyonundaki anormal artış hücre içi yanıtları tetikler. Ayrıca, Ca++ akışı, Na++-Ca++ zar taşıyıcılarını aktive eder, Ca++ kanallarını açar ve endoplazmik retikulumdan Ca++ salınımını sağlayarak Ca++ konsantrasyonunu arttırır. Böylece kaskadın etkileri arttırılmış olur.

Kaskadın üçüncü fazı olan ekspresyon; artmış hücre içi Ca++ konsantrasyonunun etkilerini açıklar. Önemli etkilerinden biri; platelet agregasyon faktörü ve arakidonik asidin yapımını arttıran hücre içi fosfolipaz A2'nin uyarımıdır. Bu da lokal vazokonstrüksiyon ve platelet agregasyonuna neden olur. Bu inflamatuvar ajanlar interlökin ve lökotrienlerle birlikte hücrelerin iskemik alana kemotaksisini düzenler ve sonuçta kan beyin bariyeri bozulur ve serebral ödem oluşur (90,91).

Enfarkt çekirdeğindeki hasar penumbraya yayılabilir. İskemik odaktan dışarıya serebral kortekse doğru geçici elektriksel aktivite baskılanması olur. Bu da metabolik gereksinimi arttırır. Penumbradaki metabolik gereksinimin artışı, iyonik homeostazisi bozar ve asidozu arttırır.



Şekil 2: İskemik İnmede Hücre Ölümünün Birleştirilmiş Mekanizmaları **(91)**. Kısaltmalar: NO : Nitrik oksit, NOS : Nitrik oksit sentetaz, NMDA : N-Metil-D-Aspartat, AMPA: Alfa amino-3-hidroksi-5-metil-4 izoksazol-proprionik asit, PARP: Poli-ADP-riboz-polimeraz.

2.1.7 İnmede Etiyolojik Sınıflandırma

İnme etyolojisine yönelik ilk sınıflandırmalar, genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmış daha sonraki çalışmalarda ise, lezyonun patolojisi ile birlikte, lezyonun lokalizasyonu ve oluş mekanizması göz önüne alınarak sınıflandırmalar yapılmıştır. Tüm inmeler, iskemik ve hemorajik olarak iki ana gruba ayrılmıştır. İnmelerin yaklaşık yüzde 80'i iskemik serebral enfarktüsten ve yüzde 20'si beyin kanamasından kaynaklanmaktadır (1,92). İskemik inmeler tromboz, emboli veya sistemik hipoperfüzyona bağlı beyin iskemisi , hemorajik inmeler ise intraserebral kanamaya (ISK) veya subaraknoid kanamaya (SAK) bağlı beyin kanaması olarak sınıflandırılmıştır (93).

2.1.7.1 Hemorajik İnmeler

Hemorajik inme, iskemik inme ve geçici iskemik atağa göre daha nadir görülmekte birlikte, yüksek mortalite ve morbiteye neden olan bir durumdur. İntrakraniyal hemorajinin 1 ay içerisindeki mortalite oranı yaklaşık %40'tır. Yalnızca vasküler bir olay sonucunda meydana gelen, travmatik olmayan ve MSS'de hasara neden olan intrakraniyal kanamalar, hemorajik inme olarak adlandırılır (94). Hemorajik inmeye neden olabilen durumlar intraserebral kanamalar, subaraknoid kanamalar ve intraventriküler kanamalardır (94). Hemorajik inmenin en sık görülen nedeni hipertansiyondur. İkinci en sık görülen nedeni serebral amiloid anjiyopatidir. Antikoagülan tedavi kullanımı da hemorajik inmeye yol açabilir (95).

2.1.7.2 İskemik İnmeler

İskemik inme kan akımı bozulan damar ve bunun suladığı beyin bölgesinin fonksiyonuna bağlı olarak farklı nörolojik sendromlarla kendini gösterir. Serebral infarktlarda etiyolojik sınıflandırma, iskeminin tedavisi ve prognozunun belirlenmesi yanı sıra ikincil koruma açısından çok önemlidir. İskemik inmeler için yapılmış bir dizi sınıflama sistemi mevcuttur. Bunlar arasında en sık iki sınıflama sistemi kullanılır ki bunlardan birisi klinik nörolojik bulguların ön planda olduğu Bamford Sınıflaması diğeri ise klinik bulguların yanında etiyolojininde ön planda olduğu Akut İnmede ORG 10172 Denemesi (TOAST) sınıflamasıdır (96).

2.1.7.2.1 Bamford Sınıflaması

İskemik inmelerle ilgili pratikte kullanım alanı bulan önemli bir sınıflama Oxfordshire Toplum İnme Projesinde önerilmiş Bamford Sınıflamasıdır (97). Burada temel klinik nörolojik bulgular esas alınmış, etyolojik özellikler hesaba katılmadan, basit ve kolay uygulanabilir bir sınıflama amaçlanmıştır. Olgular bu sınıflamada dört ayrı grup içinde değerlendirilmiştir; laküner infarktlar (LACI), total anteriyor sirkülasyon infarktları (TACI), parsiyel anteriyor sirkülasyon infarktları (PACI), posteriyor sirkülasyon infarktları (POCI) olmak üzere dört ayrı grup içinde değerlendirilmiştir. Bu sınıflama sistemi erken evrede prognozla ilgili belirli bir öngörü yapılmasına da olanak sağlamaktadır (97).

1.TACI: Akut gelişen hemiparezi (duyu kusuru ile birlikte veya değil), yeni gelişen kortikal defisit (örneğin afazi, ihmal) ve homonim hemianopsi bulgularının

tümünün bir arada olduğu bir tabloyu ifade eder. A. serebri media'nın büyük bir bölümünü kapsayan bir infarkta işaret eder. Bilinç bozukluğu nedeniyle yeterince test edilemeyen bir bulgu var kabul edilir. Böylesine geniş bir infarkt a. serebri media'nın proksimal okluzyonu ya da a. karotis interna okluzyonu sonucu gelişir (98).

2. PACI: Daha sınırlı bir tablo olan bu sendrom TACI sendromunun komponentlerinden yalnız ikisi varsa (afazi ve sağ hemiparezi, ihmal ve sol hemiparezi gibi); ya da motor/duysal bulguların bir vücut parçasında sınırlı kalması (monoparezi gibi) veya yeni gelişmiş izole kortikal disfonksiyon bulgusu (izole afazi gibi) kliniği ile tanınır. Genellikle a. serebri media dallarından biri, nadiren de anterior serebral arter tıkanması sorumludur (98).

3. LACI: Kortikal bulgular ve hemianopsinin olmadığı; motor ve/veya duysal bulguların yüz, kol ve bacağın hepsini ya da en azından ikisini içeren durumlardır. Penetran arterlerin birinin tıkanıklığına bağlı küçük, derin infarktlara işaret eder (98).

4. POCI: Vertebrobaziler sistemin suladığı oksipital loblar, beyin sapı ve serebellum tutulumuna bağlı olarak hemianopsi, beyin sapı bulguları ve serebellar bulguların değişik kombinasyonlarının görülmesiyle tanınırlar. Vertebrobaziler sistemi oluşturan arterlerin okluzyonuna işaret ederler (98).

2.1.7.2.2 TOAST Sınıflandırması

Nedene yönelik olarak en yaygın kullanılan sistem, TOAST sınıflamasıdır (99). TOAST sınıflaması, Akut İnme Tedavisinde Org 10172 Çalışması (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) için geliştirilen ve etiyolojiyi esas alan bir iskemik inme alt tip kategorizasyon sistemidir (100). Genel olarak, serebral infarkt hastalarının %20'sinden kardiyak emboli, %50'sinden büyük damar hastalığı ve %25'inden ise küçük damar hastalığı sorumludur. Hastaların %25-39'unda kesin bir sebep belirlenememektedir (100).

TOAST sınıflaması 5 kategoriye sahiptir (100):

1. Büyük arter aterosklerozu
2. Kardiyoembolizm
3. Küçük damar oklüzyonu
4. Bilinen bir başka sebepten kaynaklanan inme
5. Sebebi bilinmeyen inme

1. Büyük arter aterosklerozu: Bu infarktlar intrakraniyal ya da ekstrakraniyal büyük ve orta boy arterlerin belirli bölgelerinin aterosklerotik lezyonları sonucu oluşur. İnfarktlar iki yolla gelişir. Birincisi bu lezyonlar damarlarda stenoz, oklüzyon ve hemodinamik mekanizmalarla distal sınır alanlarda Watershed area infarktlarına yol açabilir (100). Hemodinamik mekanizmada proksimal arterlerin %70-80 ve üzeri darlıkları sözkonusudur. İkincisi de arterlerden distal arterlere embolizasyon sonucu infarkt gelişebilir (101-103). Klinik bulgular arasında serebral kortikal işlev kaybı (afazi, motor bozukluk, vs.) veya beyin sapı veya serebellar disfonksiyon bulunur. İntermitan kladikasyon, aynı vasküler alanda GİA, karotis üfürümü veya zayıf nabız hikayesi klinik tanıyı destekler.

2. Kardioembolik İnfarktlar: İskemik inmelerin yaklaşık %25-30'u serebral embolizme bağlıdır. Dolaşımda herhangi bir yerden kaynaklansa da esas emboli kaynağı kalptir. Embolinin tümü veya bir kısmı dolaşım içinde ilerleyerek daha küçük çaplı bir arteri tıkar; böylece daha öteye kan gecişi engellenerek belirli bir alan beslenemez ve infarkt tablosu oluşur. Kardioembolik infarkt tanısı emboli kaynağının gösterilmesi ve diğer inme nedenlerinin dışlanması ile konur. En sık emboli sebebi atrial fibrilasyon, miyokard infarktusu, kalp kapak hastalıkları ve kardiyak trombüstür (101).

3. Küçük damar oklüzyonu: Tüm iskemik inmelerin %20-25'inden sorumludur. Laküner infarktlar büyük serebral arterlerin derin delici dallarının tıkanması sonucu beynin derin bölümlerinde veya beyin sapında oluşan küçük infarktlardır. Büyük çoğunluğu bazal ganglionlar, kapsula interna veya ponsta görülür (104). Lakünler asemptomatik olabildiği gibi kortikal bulgu, görme alanı defektleri ve bilinç kaybı yapmadan motor ve/veya duysal belirtilerle giden tipik sendromlara yol açarlar. Klasik laküner sendromların (pür motor inme, pür sensoryal inme, ataksik hemiparezi, dizartri-beceriksiz el sendromu) yanında nöroradyolojik olarak 1.5 cm'den küçük, derin infarktların görülmesiyle tanı konur. Bazı olgularda görüntüleme yöntemleri bir bulgu vermeyebilir (104,105).

4. Bilinen bir başka sebepten kaynaklanan inme: Bu kategori, non-aterosklerotik vaskülopati, hiperkoagülabilite veya hematolojik bozukluklar gibi nadir görülen inme sebeplerini içerir. Bu kategorideki hastaların klinik ve BT/MRG değerlendirmesinde, boyut ve konumdan bağımsız akut iskemik inme bulguları olmalıdır. Kan testleri ve arteriyografi gibi tanısal testler, bu sebeplerden birini

ortaya koymalıdır. Kardiyak emboli ve büyük arter aterosklerozu, diğer çalışmalar ile dışlanmalıdır (106).

5. Sebebi bilinmeyen inme: Bu grupta ayrıntılı tetkiklere rağmen etyolojisi bulunamayan serebral infarktlarla, yeterli tetkik edilemeyen vakalar yer alır. Ayrıca, yapılan tetkiklerde birden fazla etyolojik neden bulunan vakalar bu grupta değerlendirilir (107).

2.1.8 İnmede Prognozu Etkileyen Faktörler

Yaş, etnik farklılık, inme ağırlığı, çalışmanın yapıldığı hastanenin özelliği, hastaneye ulaşma sürelerindeki farklılık, hasta sayılarında, bakım ve tedavilerinde değişkenlik gibi nedenlerle prognostik çalışmalar arasında farklılıklar mevcuttur. Her hasta için prognozu, o hasta temelinde tahmin etmek gerekir. Hastanın prognozunu etkileyen çok sayıda faktör bildirilmiştir (108-110) (Tablo 1).

Tablo 1: İnme Prognozunu Etkileyen Faktörler **(109).**

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	**Potansiyel Değiştirilebilir Risk Faktörleri**
<u>Demografik Özellikler</u> Yaş Cinsiyet Herediter/Ailesel özellikler Irk/Etnisite Coğrafi Bölge	**<u>Laboratuvar Özellikleri</u>** Hiperglisemi Yüksek hemotokrit değeri Lökositoz Yüsek sedimentasyon değeri Yüksek üre/kreatinin değeri Yüksek plazma kolesterol düzeyi PO2 PCO2 Arteryel ph Elektroilit düzeyleri
<u>Sosyal Faktörler/ Alışkanlıklar</u> Sigara kullanımı Alkol kullanımı Oral kontraseptif kullanımı Fiziksel inaktivite Diyet özellikleri	**<u>Klinik Özellikler</u>** Erken nörolojik kötüleşme Tekrarlayan inmeler İnme sonrası nöbet/status epileptikus Kitle etkisi yaratan ödem Ateş Yüksek sistolik/diastolik basınç Taşikardi
<u>Özgeçmişe Ait Özellikler</u> Daha önce inme ya da geçici iskemik atak	

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	Potansiyel Değiştirilebilir Risk Faktörleri
geçirmiş olmak İskemik kalp hastalığı Kalp yetmezliği Diabetes Mellilitus Obezite Kanser	
Klinik ve Laboratuvar Özellikler Bilinç bozukluğu Ağır nörolojik defisit Total anterior sirkülasyon infarktı İnmenin hemorajik natürde olması Hemorajik inmelerde ventriküle açılma İnkontinans Vizyospasyal disfonksiyon Kognitif bozukluk Patolojik EKG(Sol ventrikül hipertrofisi/atriyal fibrilasyon)	

2.2 Serebrovasküler Sistem Anatomisi

Beyin, vücut ağırlığının %2'sini oluşturduğu halde metabolik olarak vücuttaki en aktif organlardan biridir ve bu aktiviteyi sağlayabilmek için zengin bir kan akımına ihtiyaç duyar. Erişkinlerde kardiyak debinin normalde %15-17 kadarı beyine gider, beyin dakikada 750-800 ml kan kullanıp 46 ml kadar da oksijen tüketimi yapmaktadır. Serebral kan akımı miktarı 100 gr beyin dokusu için ifade edilir ve normalde ortalama 50 ml/dakikadır (111). Bu değer fonksiyonel aktivitenin arttığı bölgelerde daha yüksektir. Gri cevherde serebral kan akımı ortalama 70-80 ml/100gr/dk iken beyaz cevherde 30ml/100gr/dk'dır. Beyinde kan akımının bir bölgede yetersiz kalması durumunda yetersizliğin derecesi ve süresine bağlı olarak dokuda reversibl ve irreversibl değişiklikler oluşur. İskemik dokuda serebral kan akımının 10-15 ml/100gr/dk'nın altına düşmesi durumunda ise dokuda nekroz oluşur ve fonksiyon kaybı irreversibl hale gelir (112,113).

Beyin arterlerinin seyri süperfisiyel veya penetrandır. Süperfisiyel olanlar piaaraknoid arasındaki subaraknoid aralıkta seyreden internal karotid ve vertebrobasiller sistem arterleri ve dallarıdır. Bu arterlerin otonomik afferentleri vardır ve penetran arterler için gerekli ve yeterli perfüzyonu sağlarlar. Penetran

arterioller, korteks ve beyaz cevherde vertikal ve horizontal seyrederek bölgesel otoregülasyonu sağlarlar. Bunların önemli bir nöral desteği yoktur. Her major arterin sulama alanı belirlidir ve bu alanlar arasında sınır bölgeleri (watershed area) vardır. Bu arterlerden birinin akut oklüzyonu bu alanı hemen etkiler ve bazen de bu etkilenme irreversibl olur (113).

2.2.1 Arteriel Sirkülasyon

Beyin arteriel kan akımını kökenlerini arkus aortadan alan başlıca 4 arteriel trunkustan sağlar. İki internal karotid arter (İCA) ve iki vertebral arter (VA). Bu arterler beynin ön kısmında karotis sistemini (Anterior Sirkülasyon) arka kısmında ise vertebrobasiller sistemini (Posterior Sirkülasyon) oluştururlar.

2.2.1.1 Karotis Sistem

Supratentoryel bölgeyi besleyen ICA, a.carotis communis'in (CCA) dalıdır. CCA solda doğrudan arcus aorta'nın dalı olarak çıkar. Sağ CCA ise a.anonyma' nın bir dalıdır.

İCA servikal bölgede dal vermeden yükselerek kafa tabanında karotis kanalına girer, ve seyrini 4 segmentte tamamlar (114-116), (Şekil 3):

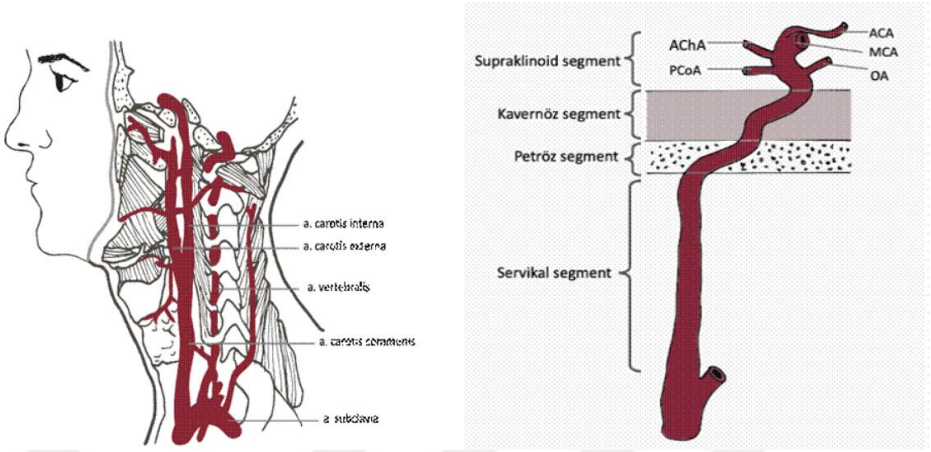
1) Servikal Segment: Ana karotid arterden karotid kanala girişine kadar olan segment. Dalı yoktur.

2) Petrozal Segment: Temporal kemiğin petröz kısmı içindeki segment. Dalları timpanik kavite ve pterigoid kanalı besler.

3) Kavernöz Segment: Kavernöz sinüs içindeki segment. Bu sinüs içinde İCA, 3.ve 4. kranial sinirler, 5. kranial sinirin oftalmik ve maksiler dalları ve 6. kranial sinirlerle komşudur. Dalları nörohipofiz, anterior fossa tabanı, optik sinir, retina, frontal ve ethmoid sinüsler ve burun dorsumunu besler.

4) Serebral (Supraklinoid) Segment: Kavernöz sinüs çıkışından optik kiazmanın lateralinde, anterior serebral arter (ACA) ve orta serebral arter (MCA) dallarına ayrıldığı bifurkasyonuna kadar olan segment. Dalları optik kiazma, hipofizin anterior lobu, internal kapsülün genu ve posterior bacağı, talamusun anterior kısmı, hipotalamus ve subtalamus, optik traktus, lateral genikulat cisim, serebral pedinküller, kaudat nükleusun kuyruğu, pallidumun 2/3 mediali, unkus, amigdala,

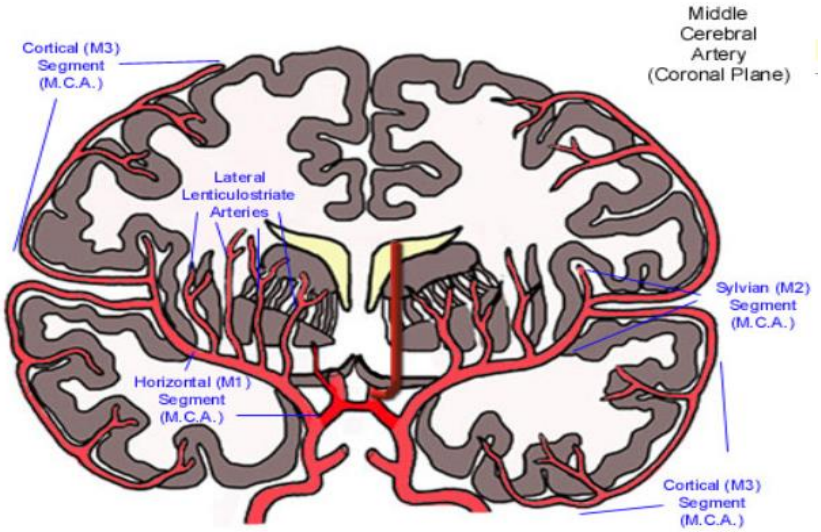
anterior hipokampal girus, lateral ventrikül temporal boynuzu ve koroid pleksusu besler. Supraklinoid karotis interna frontobazal bölgede ACA ve MCA olarak iki uç dala ayrılır.



Şekil 3: Boyunda büyük arterler;: A. carotis interna'nın segmentleri (ACA: A. cerebri anterior, AChA: a. choroidea anterior, MCA: A. cerebri media, OA: Oftalmik arter, PCoA: A. communicans posterior) (117).

MCA, ICA'nın en büyük dalı olup başlıca 4 segmenti vardır (Şekil 4):

M1 (Sfenoidal) Segment: Sfenoid kanala paralel, posterior seyirlidir. MCA ana trunkusundan sayıları 6 ile 12 arasında değişen lateral lentikulostriat arterr (LSA)le çıkar. M2 (İnsular) Segment: İnsulada seyreder. M3 (Operkular) Segment: Frontal, parietal ve temporal operkulaların üzerinde seyreder. M4 (Kortikal) Segment: Lateral fissür içinde seyrederek frontal, parietal ve temporal lobların lateral yüzündeki kortekse yayılır. MCA'nın bu seyri boyunca verdiği santral (perforan) ve kortikal dalları vardır. Kortikal dallar, serebral hemisferlerin iç yüzü, frontal pol ve üst konveksitenin arka bölümleri dışında kalan tüm korteks bölgelerinin kanlanmasını sağlar. Kortikal arterlerden subkortikal ak maddeyi besleyen, uzunlukları 20 ile 50 mm. arasında olan meduller perforan dallar (pial perforan) çıkar. Bu dallar end-arter özelliğinde olup derinde yan ventriküllere yönelirler(115,117,118).



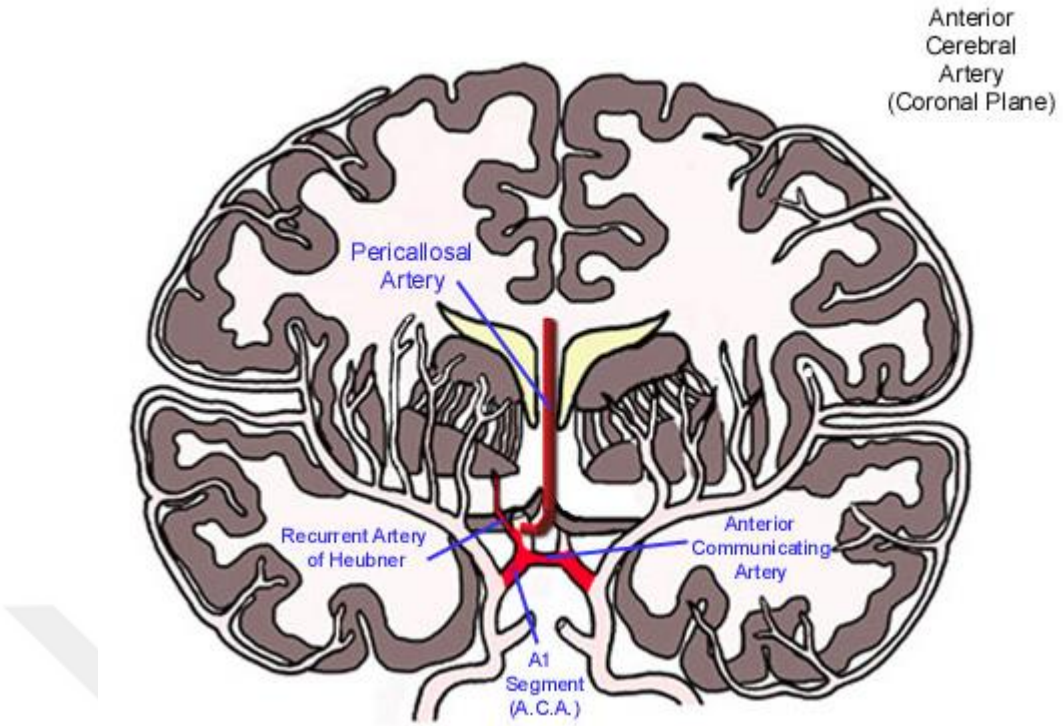
Şekil 4: MCA segmentleri (119).

ACA temel olarak 5 segmentten oluşur (120,121) (Şekil 5). Küçük dallar olan supramarginal dal ve kortikal dallar A4 ve A5 olarak isimlendirilir.

A1: internal karotid arterden başlayan ve her iki ACA'yı birleştiren anterior komünikan arter bileşkesine kadar olan kısımdır. Bu segmentten anterior komunikan arter (AcomA)'le aynı isimli arterler olan medial lentikülositriat arterler çıkar. Bu arterler kaudat çekirdek ve internal kapsülün ön bacağını besler.

A2: Bu segment AcomA bileşkesinden perikallozal ve kallozomarginal dalların dallandığı bölgeye kadar olan kısımdır. Buradan çıkan en önemli yapı Heubner'in rekkürren arteridir (distal medial striat arter). Bu arter internal kapsülü besler ve en sık A2 segmentinin başlangıç noktasına yakın bölgeden (proksimal A2) çıkar. Bu segmentten ayrıca 2 önemli arter daha çıkar. Bunlar orbitofrontal ve frontopolar arterlerdir.

A3: Bu segment aslında ACA'nın gerçek terminal dalıdır. Perikallozal sulkus içerisinde uzanarak interparietal dallarını verirler. Bu dallar superior ve inferior interparietal dallardır. Ayrıca preküneal dalı vardır ve bu dal arkadan gelen posterior serebral arter ile anastomoz yapar.



Şekil 5: ACA arter segmentleri (122).

2.2.1.2 Vertebrobasiller Sistem

Vertebrobaziler sistem dolaşımını a.subclavia'nın dalı olan VA'ler sağlar. Sağ a.subclavia, CCA gibi brakiosefalik trunkustan, solda ise doğrudan arcus aorta'dan ayrılır. VA vertebralis, a.subclavia'dan ayrıldıktan sonra beşinci veya altıncı servikal vertebraların transvers foramenleri içine girerek birinci servikal vertebraya kadar yükselir.

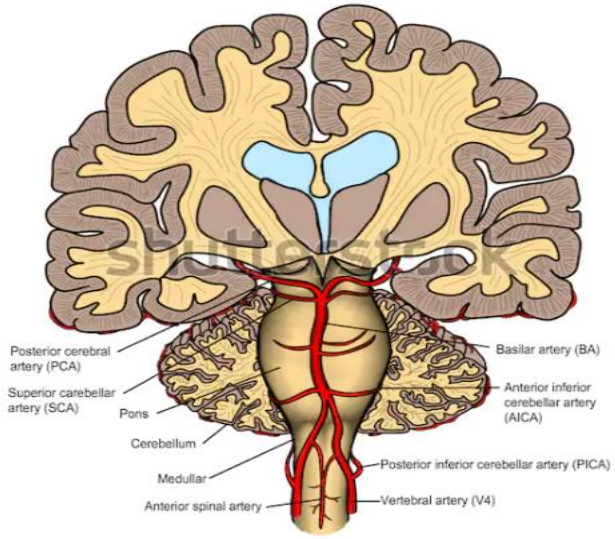
VA 4 ana bölümden oluşur (Şekil 6) (123,124):

V1. İlk segment (pre-foraminal) subklavian arterin arka kısmından çıkan, yukarı doğru seyreden ve C6 foramene girmeden hemen önceki kısmıdır.

V2. Vertebral arterin bu ikinci segmenti (foraminal) C6 ve C2 foramenleri içerisinde seyreden kısmıdır. Bu seyir esnasında boyundaki semptaik servikal pleksus ve daha aşağıda vertebral veni oluşturacak olan venöz pleksus ile birlikte bulunur.

V3. Arterin bu 3. segmenti (ekstradural) C2 forameninden çıktıktan sonra yukarı doğru uzanır. Burada C1 transverse forameninden geçtikten sonra yukarı doğru uzanarak kafa tabanındaki atlantooksipital membranı deler.

V4. Dördüncü segment (intradural) Vertebral arterin atlantooksipital membranı delip kafatasına girdiği kısımdan başlar. Buradan hipoglossal sinirin önünden ve beyin sapının önüne ve yukarı doğru uzanır, karşıdan gelen VA ile ponsun önünde birleşerek baziler arteri oluşturur. VA'in intradural segmentinden a.cerebellaris posterior inferior (PICA) çıkar. PICA serebellumun alt bölümünü sular. Bulbus lateral bölümü de PICA veya V4 segmenti distalinden çıkan perforan dallarla beslenir.



Şekil 6: Serebral posterior sistem anatomisi (125).

Baziler arter beyin sapı boyunca beyin sapının ön orta bölümünü sulayan kısa perforan dallar ile beyin sapını çevreleyen kısa ve uzun sirkumferensiyal dallar verir. Baziler arterden ayrılan uzun sirkumferensiyal arterler, a.cerebellaris anterior inferior (AICA) ve a.cerebellaris superior (SCA) adını alır. AICA bulbus üst bölümü ile basis pontise dallar verdikten sonra serebellumun ön alt bölümü ile brachium pontisi sular. Birçok olguda a.auditiva interna AICA dalıdır. SCA, baziler arter üst ucunda iki dala ayrılmadan hemen önce çıkar. SCA superior serebellar pedünkül, mezensefalonun dorsolateral bölgesi ile serebellar hemisferlerin üst yarısını sular. Baziler arter genellikle a.cerebri posterior'leri (PCA) vererek sonlanır (126,127).

PCA'ler baziler arterin terminal dallarıdır. Bu damarlar interpedinküler sisternde beyin sapı çevresinde seyretmekte ve beyin sapı ve talamusu besleyen perforan dallar vermektedir. Daha sonra arter tentoryumun hemen üzerinde posteriora doğru uzanmakta ve birçok kortikal dal vermektedir. Proksimal posterior serebral arterden ayrılan perforan dallar posterior talamo-perforan arterler olarak bilinmektedir (Şekil-4). Anterior talamo-perforan arterler Willis poligonunda ICA ve PCA'ler arasında

köprü oluşturan posterior komunikan arterden (PcomA) köken almaktadır. Genel olarak talamo-perforan arterler talamik çekirdekleri ve orta beyin bölümlerini besler. Bazen Percheron arteri veya paramedian talamik arter olarak bilinen dominant bir posterior talamo-perforan arter tek başına her iki talamusu beslemektedir (75,76). Diğer bir perforan arter grubu olan talamogenikulat arterler PCA'nın beyin sapı çevresindeki seyri sırasında çıkmaktadırlar. Bu arterler medial genikulat cisim, talamusun pulvinar kısmı ve internal kapsülün posterior kenarını besler. Posterior serebral arterin kortikal dalları temporal lobun medial ve posterior kesimi, parietal lobun posterior medial kesimi ve oksipital lobu besler (126,127).

Willis Poligonu

Willis poligonu, beynin kaidesinde sağ ve sol karotid sistemlerin hem birbirleriyle hem de vertebrobaziller sistemle anostomoz yapması sonucu oluşan, optik sinirler ve optik traktlara komşu birbirleriyle bağlantılı arterlerden oluşan bir poligondur. Willis poligonunu oluşturan damarlar şunlardır (128,129).

1. Bilateral ICA
2. Bilateral ASA'in horizontal segmentleri (A1)
3. AComA
4. Bilateral PComA
5. Bilateral PSA' in horizontal segmentleri (P1)
6. Basilar arter bifürkasyonu

Bu poligonda AComA her iki ACA'i bağlarken, PComA ise ICA'i PSA'e bağlar. Bazen ICA'ler ASA'ler, AComA ve dalları "anterior sirkulasyon", PSA'ler, PComA'ler ve basilar bifurkasyon "posterior sirkülasyon" olarak adlandırılır. Bu poligonu oluşturan arterlerden çıkan küçük dallar beyin parankimi içine penetre olurlar.

Willis poligonundan çıkan birçok küçük damar optik kiazma ve traktlarını, infundubulumu, hipotalamusu ve kafa tabanındaki diğer önemli yapıları besler: Dalları;

• Medial LSA'ler, ASA' in A1 segmentinden çıkar.

• Talamoperforan arterler, PComA, basilar tip ve proksimal PSA' lerden çıkar.

• Perforan dallar :

Anterior perforan arterler: ASA, AComA ve MCA'nın proksimalinden çıkarlar. Sulama alanları bazal ganglia, optik kiazma, kapsüla interna ve hipotalamustur.

Posterior perforan arterler: PSA ve PComA'den çıkarlar, sulama alanı mezensefalon ventrali, talamus, subtalamus ve hipotalamustur.

2.2.1.3 Arteriel Anastomotik Bağlantılar

Beyinde arteryel dolaşımda anastomozlar mevcuttur. Willis poligonu ve diğer anastomotik bağlantılarla bir arterde stenoz ya da oklüzyon oluşması durumunda o arterin sulama alanında sabit kan akımı sağlanabilir (129).

Beyinde başlıca 3 grup bağlantı vardır:

1-İntrakranyal anastomozlar: Esas olarak Willis poligonunda ve ayrıca kortikal düzeyde serebellumda superior, anterior-inferior ve posterior-inferior serebellar arterler arasında oluşur.

2-Ekstrakraniyal - intrakraniyal anastomozlar iki gruptur:

Birinci grup ECA ile oftalmik arter arasında

İkinci grup ECA'nın meningeal ve etmoidal dalları ile serebral arterlerin leptomeningeal dalları arasındadır.

3- Ekstrakraniyal anostomozlar: Servikalde vertebral ve eksternal karotid arterler arasındadır.

2.3 İnmede Klinik Değerlendirme

Bir inme hastası değerlendirilirken olaya ilişkin anamnezle birlikte inmeye zemin hazırlayan risk faktörleri de sorgulanır. Ayrıntılı nörolojik muayenenin yanısıra, fizik muayane yapılması da önem arz eder. Keza kan basıncı, ateş ve kardiyak ritm değerlendirmesi etyolojik sebepler hakkında ipucu verecektir (130).

İnmenin etyoloji ve şiddetinin belirlenmesi inme hastalarının uygun tedavisine karar verilmesinde kritik önem taşır. İnmenin şiddetinin ve beyin hasarının derecesinin Glaskow Koma Ölçeği (GKS) ve NIHSS inme ölçeği (National Instututes of Health Stroke Scale) kullanılarak değersel olarak belirlenmesi hem tedavi hem de hastanın prognozu adına önemli ipuçları verir ve tedavi endikasyonları

özellikle trombolitik tedavinin başlatılıp başlatılmayacağı kararı kısmen bu ölçeklere dayandırılır (131). Dolayısıyla bu ölçeklerin kullanılması inme hastalarının ilk değerlendirilmesinde gittikçe daha da önem kazanmaktadır (130).

Bir diğer skala, inme hastalarında erken dönemde taburculuk ve sonrası için özürlülük tayininde kullanılan Modifiye Rankin Skalası'dır (mRS). Hastalarda işgörmezlik ve bağımlık derecesinin ölçümü amacıyla kullanılan 0-6 puan arasında değerlendirme yapılan bir testtir (132).

2.4 İnmede Görüntüleme

Akut inme tanısı sırasında yapılan radyografik görüntüleme, iskemik inme hastalarında hızlı değerlendirme ve tanı açısından kritiktir. İnfarktın boyutu, yeri ve vasküler dağılımı, kanama varlığı, iskemik inmenin şiddeti ve/veya büyük damar oklüzyonu varlığı gibi kraniyal görüntüleme bulguları erken ve uzun dönem tedavi seçeneklerini etkiler. Modern görüntüleme teknikleri ile iskemik hasarın olası geri dönebilirliği, intrakraniyal vasküler durum (oklüzyonun boyutu ve yeri dahil) ve serebral hemodinami hakkında bilgi edinilebilir (133).

2.4.1 Bilgisayarlı Tomografi

Rutin klinik uygulamada inme hastalarında en sık başvurulan görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesidir. Yaygın olarak kullanımı olan kontrastsız BT güvenilir olarak çoğu inme taklitçisini belirler ve akut iskemik inmeyi hemorajik inmeden ayırt eder (134,135). Ağır inmeli hastaların 2/3'ünde, inmenin ilk saatlerinde BT'de iskemik değişiklikler görülsede minör inmeli hastalarda özellikle ilk saatlerde ancak %50'sinde ilişkili iskemik lezyon BT'de görülebilir (136-138).

Hiperakut dönemdeki (0-6 saat) BT bulguları erken sitotoksik ödemi temsil eder. Hiperakut dönemi izleyen akut dönemde (6-48 saat) su içeriği giderek artar. Bu önce sulkal silinme daha sonra belirgin atenüasyon azalması olarak karşımıza çıkar. Subakut dönemde (3-10 gün) maksimum ödem ve kitle etkisi görülür. Kronik dönemde kitle etkisi kaybolur. Daha ileri dönemde ensefalomalazi, gliozis ve doku kaybına bağlı negatif kitle etkisi ortaya çıkacaktır (139).

2.4.2 Konvansiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görünütleme(MRG), farklı belirtileri, inme tipi ve etyolojisi olan veya inme benzeri bir durumdan şüphelenilen akut inme hastalarında, akut infarktların saptanmasında BT'ye göre daha üstündür (140).

Konvansiyonel MRG ile ilk 24 saat içindeki infarktların %80'i saptanabilir (141).

T1, T2, FLAIR gibi standart MRG sekansları, akut iskemide görülen değişikliklere karşı göreceli olarak daha az hassastır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI), akut infarkt için en sensitif ve spesifik görüntüleme yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır ve kontrastsız BT veya diğer MRG sekanslarından çok daha iyidir. DWI çok erken zamanlarda bile infarkt bölgelerini tespit etmede yüksek sensitivite (%88-100) ve spesifiteye (%95- 100) sahiptir (140).

2.4.3 Difüzyon Ağırlıklı MRG

DWI, görüntü kontrastının suyun mikroskopik hareketine dayalı olduğu bir MR görüntüleme tekniğidir. Standart T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerle elde edilemeyen bilgileri sağlaması nedeniyle değerli bir görüntüleme tekniği rolünü üstlenmiştir. DWI; özellikle konvansiyonal spin eko MR görüntüleri ile ayrımı mümkün olmayan ve büyük oranda akut enfarktta görülen sitotoksik ödemi diğer tip beyin lezyonlarının bir çoğunda görülen vazojenik ödemden ayırmadaki yüksek spesifisitesi sayesinde serebral iskemiyi erken dönemde göstererek inmenin değerlendirilmesinde önem kazanmıştır (142).

DWI'de kısıtlanmış (yavaş) difüzyon yüksek sinyal, hızlı difüzyon ise düşük sinyal olarak izlenir. Ancak kontrastı oluşturan difüzyon sinyali yanı sıra T2 sinyalidir. Yani T2 hiperintens lezyonlar kısıtlanmış difüzyon olmasa bile difüzyon ağırlıklı MRG'de yüksek sinyalli görünür ve kısıtlanmış difüzyonu taklit eder bu T2 parlaması (T2 shine-trough) olarak isimlendirilir (143-147).

T2 parlaması sorununu önlemek için difüzyon ağırlıklı MRG'deki T2 etkisini ortadan kaldırmak gerekir. Her voksel için T2 etkisini ortadan kaldırtan matematiksel hesaplamalar yapılır ve ADC haritası elde edilir. ADC haritasını oluşturan yalnızca difüzyon büyüklüğüdür; bu harita difüzyon yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır. ADC haritası ölçülen difüzyon büyüklüğünün mutlak değerini gösterir; yani kısıtlanmış difüzyon=düşük ADC değeri=düşük sinyal, hızlı difüzyon=yüksek ADC

değeri=yüksek sinyal olarak izlenir. ADC haritasındaki değerler difüzyon ağırlıklı MRG'dekinin tam tersidir (146).

2.4.3.1 Akut iskemik İnmenin Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntülemede Evolüsyonu

DWI'nin en önemli ve en sık kullanım alanı iskemik inme görüntülemedir (147). Serebral iskeminin başlangıcından sonraki bir ya da iki hafta içerisinde infarkta uğramış alanda ADC değerlerinin normal doku ile karşılaştırıldığında büyük ölçüde azalmış olduğu görülür. (%25-40) (148). İnfarkt yaşlandıkça infarkt alanı içerisinde düşük olan ADC değerinde değişiklikler görülmeye başlar. İnme başlangıcından sonraki 7-14 gün sonra geçici bir süre için ADC değerleri normale dönmeye başlar (147). Bu fenomen psödonormalizasyon olarak adlandırılır (149). İnfarkt başlangıcından 7-14 gün sonra normalden yüksek ADC değerlerine geçiş başlar. Geç subakut ve kronik fazda su mobilitesinin daha yüksek olduğu ansefalomalazi ve gliozis geliştikçe ADC değerleri daha da artar (150).

2.4.3.2 Difüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme Eşliğinde Serebral İnfarktların Değerlendirilmesi

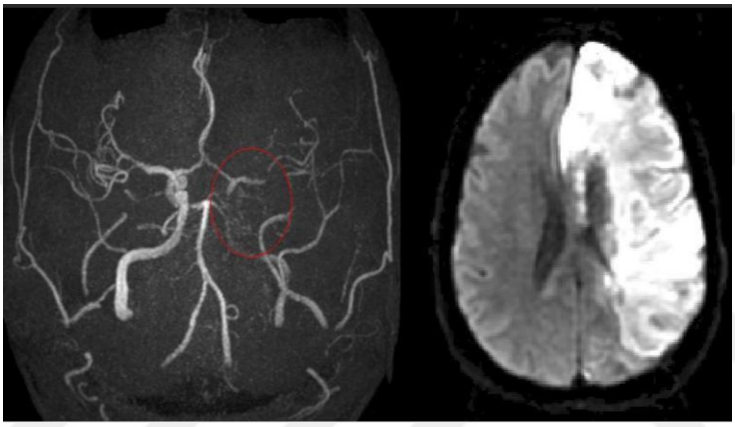
Serebrovasküler arteriyel sistemde geniş tromboembolik okluzyon arterin kendisinden kaynaklanan patoloji veya kardiak bir patoloji sonucu meydana gelebilir. Arteriyel okluziv hastalığa sekonder gelişen infarktlarda en sık neden tromboembolizmdir. İnfarkt boyutu okluzyon süresi, derecesi ve iskemik alanda gelişen kollateral dolaşım miktarına bağlı değişmektedir.

ICA ekstrakranyal kısmını etkileyen en sık neden aterosklerozdur. Ateroskleroz beyaz ırkta en sık ICA'nın ilk 2 cm'lik bölümünde görülür. Daha seyrek olarak da ICA'nın sifon parçası ile ACA ve MCA bifurkasyonunu tutabilir. Sarı ırkta ve siyahlarda ise, ateroskleroz ICA'nın ekstrakranyal kısmından çok intrakranyal kısmını tutar. İskemik olaylar intrakranyal embolizm (arterden- artere emboli) veya düşük perfüzyonuna (hemodinamik veya distal yetersizlik) bağlı olarak iki mekanizma sonucu ortaya çıkar (151).

İntrakranyal embolizm: Aterosklerotik ICA hastalığında arter progresif bir şekilde daralır. Aterom plağı üzerinde oluşan trombosit-fibrin trombüsleri koparak distal intrakranyal damarların tıkanmasına neden olabilir(112,152).

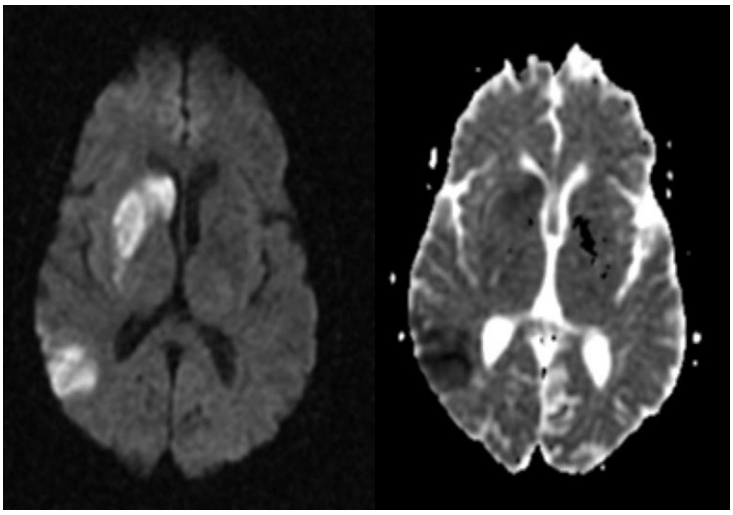
Düşük perfüzyon: ICA stenozu veya oklüzyonu sırasında oluşan düşük perfüzyon akımı retina veya serebral hemisferde iskemiye yol açar. Kollateral dolaşımın yetersiz olduğu bölgelerde "distal yetersizlik" ortaya çıkar. Distal yetersizliğe bağlı infarktlar, superior frontal, parieto-oksipital ve lateral oksipital bölgelerde oluşur. Bu bölgeler ACA - MCA, MCA -PCA ve ACA - PCA arter sulama alanları arasındaki "border zone" ("watershed") sınır bölgeleridir. Arterden artere embolizm mekanizmasına göre çok daha nadir görülür (112,153).

ICA oklüzyonları geçici iskemik ataklar veya inme şeklinde bulgu verebilir ve mrg bulguları tutulan segmente göre değişmektedir (Şekil 7).

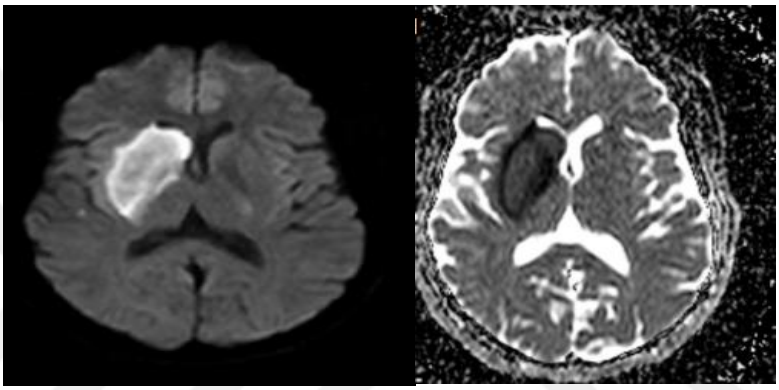


Şekil 7: Sol prekavernöz supraklinoid internal karotis arter oklüzyonunda MRA ve DWI-ADC MRG görüntüsü

İskemik inme olguları arasında en sık MCA infarktları görülür. İlk kez iskemik inme geçiren olguların 2/3'inde infarkt MCA alanındadır. Bu alandaki infarktların 1/3'i MCA'nın derin dallarını, yarıdan fazlası da yüzeyel dallarını tutar (152). MCA ana trunkus oklüzyonunun nedeni beyaz ırkta, emboli veya proksimal trombotik tıkanmanın yayılımıdır, intrakranyal damarlarda in situ ateromu nadirdir. Siyah ırkta ve sarı ırkta ise in situ aterom daha sıktır (154). MCA ana trunkus oklüzyonu hemen daima semptomatiktir ve olguların çoğunda MCA'in proksimal kısmında oluşur (155) (Şekil 8). Böylece LSA'de tutulması ile yüzeyel ve derin dallarının iskemisi birlikte görülür. MCA'nın M1 parçasından çıkan LSA'lar (sıklıkla 6-12 adet) perforan damarlardır. MCA ana trunkusunda trombüs oluştuğunda LSA'in tüm dalları tutulur. Üçgen veya virgül şeklinde infarkt ortaya çıkar. Bu infarktlara striatokapsüler infarkt adı verilir (Şekil 9). İnfarkt çapı sıklıkla 1,5 cm'den büyüktür. Çapları 2-7 cm arasında değişir. Striatokapsüler infarkt tüm inme ve GİA'ların %1'inde görülür. Vakaların 1/3'inde kardiyak emboli kaynağı, 1/3'inde ise ICA'da stenoz veya oklüzyon saptanmıştır (156-158).

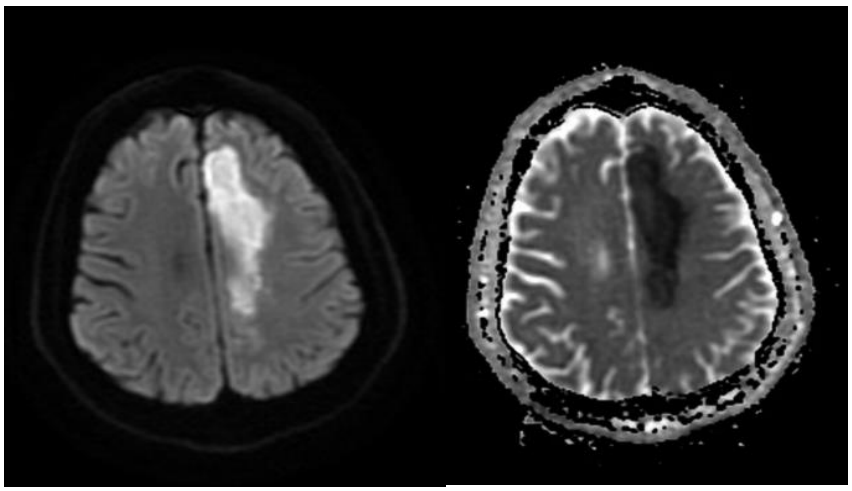


Şekil 8: Sağ MCA M1 oklüzyonunda DWI-ADC MR görüntülemesi



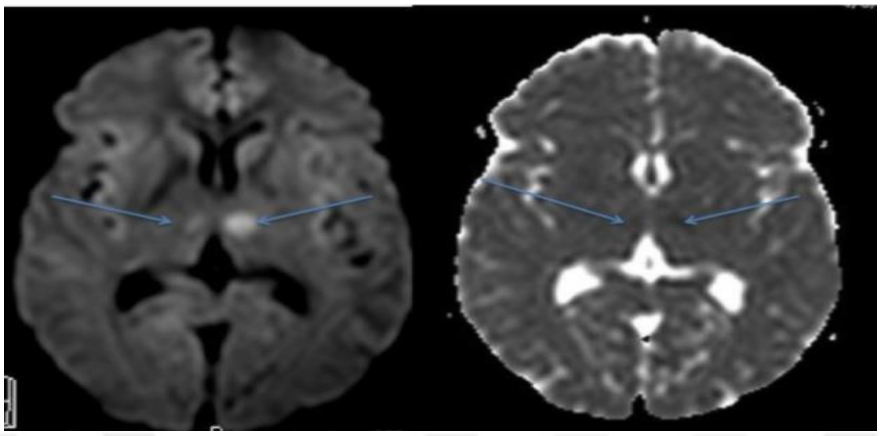
Şekil 9: Sağ MCA M1 lentikülostriat arter enfarktı DWI-ADC MR görüntülemesi

ACA'nın intrensek hastalığı nadirdir. ACA infarktlarının bir bölümü ICA'in oklüzyonu sonucudur. Bir kısmı da ACoA anevrizmasının kanaması sonucu oluşan vazospazma bağlıdır. ACA enfarktlarında kranyel MRG bulguları tutulan arter segmentine göre farklı klinik ve radyolojik bulgularla görülür.(113,159) (Şekil 10).



Şekil 10: Sol ACA arter enfarktı DWI-ADC MR görüntülemesi

PCA oklüzyonlarında oklüzyonun yeri ve infarktın yayılımına göre klinik bulgular değişiklik gösterir. Proksimal P1 segmentinin oklüzyonu mezensefalon, talamus ve hemisferik infarktlara neden olabilir (157,159) (Şekil 11).



Şekil 11: Bilateral PCA oklüzyonuna bağlı görülen bilateral talamik enfarkt DWI-ADC MRG

VA proksimal subklavyan arterden çıkar. Proksimal subklavya darlığının en sık nedeni aterosklerozdur. Doppler USG vertebral arterdeki retrograd akımı göstermek açısından önemlidir. Konvansiyonel anjiografide, darlık tarafındaki VA dolmazken, geç arteryel filmler çekilirse, vertebral arterin retrograd olarak dolduğu görülebilir. "Dizziness", ataksi, diplopi, bulanık görme gibi geçici iskemik ataklar görülebilir. Ancak beyinsapı veya serebellumda infarkt gelişmesi nadirdir. İntrakranyal VA (V4) ateroskleroz, diseksiyon, travma, fibromüsküler displazi sonucu etkilenebilir. Oklüzyon asemptomatik olabilir. Lateral bulber veya inferior serebellar infarkta (PICA sulama alanı), medial bulber veya hemimedüller infarkta yol açabilir. Trombüsün baziler arter içine ilerlemesi sıklıkla bilateral pons iskemisine yol açar. Ayrıca distal emboliler mezensefalon, talamus, SCA ve PCA alanlarında infarkta neden olabilir (113,157-159)

2.5 Serbest Radikaller

Serbest radikaller dış orbitalinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron taşıyan, yüksek enerjili atom veya moleküller olarak tanımlanmaktadır (150,160,161). Serbest radikaller eşlenmemiş elektron bulundurduklarından dolayı diğer maddelerle kolaylıkla reaksiyona girebilirler. Elektronlarını çiftler halinde (eşlenik) bulunduran atomlar veya moleküller ise kararlı bir yapıya sahip olduklarından, başka moleküller

ile reaksiyonlara girme eğilimleri serbest radikaller kadar yüksek değildir. Bu yüzden kararlı yapıda bulunan, eşlenmemiş elektronu bulunmayan ve diğer maddeler ile radikallerden daha zayıf bir şekilde reaksiyona giren moleküller nonradikaller olarak tanımlanır (162,163). Serbest radikaller; çok kısa yaşam süreli, ancak yapılarındaki dengesizlik nedeniyle çok aktif yapıda olup tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermektedir. Serbest radikaller kovalent bağlarda homolitik kırılma, normal bir elektronun elektron kaybetmesi ve normal bir moleküle elektron transferi ile ortaya çıkarlar (164-166).

Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve yapılarının bozulmasına neden olurlar. Biyolojik sistemdeki reaktif oksijen türleri (ROS), süperoksit anyonu (2O2-), hidroksil radikali (HO), nitrik oksit (NO), peroksil radikali (ROO) ve radikal olmayan hidrojen peroksit (H2O2) gibi serbest radikaller ile oksidatif stresin en önemli nedenlerinden birini oluştururlar (163,167).

Serbest radikal zincir reaksiyonları genellikle, moleküllerden H'nın uzaklaştırılmasıyla başlar. Lipid peroksidasyonu serbest radikal zincir reaksiyonu için iyi bir örnektir (doymamış yağ asitlerinin hücre membranlarında ve lipoproteinlerdeki oksidasyonu). Bu reaksiyonun özellikle aterosklerozun gelişiminde çok önemli olduğu araştırıcıların savları arasında bulunmaktadır (168). Mitokondriyal elektron transport zincirinde oksijenin tamamlanmamış redüksiyonu, sigara içimi, radyasyon gibi çeşitli faktörler oksidatif strese neden olabilirler (168). Serbest radikal etkisiyle nöron aktivitesi, gelişimi ve sinyal iletiminde fonksiyon kayıpları ve hücre ölümleri sinir sisteminde belirgin şekilde kendini gösterir (169).

Reaktif oksijen türleri arasında süperoksit (O2 -), OH, ROO, lipit peroksil (LOO) ve alkoksil (RO) radikalleri sayılabilir (170).

2.5.1 Serbest Radikallerin Kaynakları

Serbest radikal kaynakları başlıca endojen ve ekzojen kaynaklar olmak üzere iki başlık altında incelenmektedir.

Endojen kaynaklar, canlı fizyolojisinde hücresel aktivite sonucu oluşan oksidanlardan oluşur. Mitokondriyal elektron transportu, endoplazmik retikulum, nükleer membranda elektron transport sistemleri, peroksizomlarda bulunan uzun zincir yağ asitlerinin yıkılmasında kullanılan çeşitli enzimler, oleik, linoleik ve

linolenik gibi doymamış yağ asitlerinin otooksidasyonıu, çeşitli enzimatik reaksiyonlar, araşidonik asit metabolizması buna örnektir (171-173). Endojen kaynaklar arasında oksidatif süreçlerden en çok hasar gören ve aynı zamanda endojen oksidanların kaynağını oluşturan bir diğer yapıda plazma membranıdır. Plazma membranları serbest radikallerin harabiyetine açık fosfolipidler, glikolipidler, gliseridler, doymamış yağ asitleri, kolay okside olan amino asitleri içeren transmembran proteinlerini içermektedir (174). Serbest radikaller ekstrasellüler olarak açığa çıkar ve hücrenin diğer organelleri ile reaksiyona girmesi için plazma membranlarını geçmeli ya da toksik olan reaksiyonlarını membranda başlatmalıdır. Serbest radikallerin sebep olduğu lipid peroksidasyonu sekretuvar fonksiyon kayıplarına, transmembran iyon dengesinin bozulmasına ve hücresel metabolik olayların inhibisyonuna yol açmaktadır (175).

Canlı organizmanın yaşamı boyunca dışarıdan aldığı ya da maruz kaldığı kaynaklar ekzojen kaynakları oluşturmaktadır. Çevre kirliliği, sigara tüketimi, iyonizan radyasyon, pestisidler, mikotoksinler ve ilaçlar ekzojen kaynaklara örnektir (176). Toksik maddeler de doğrudan serbest radikal üretebilmekte ya da antioksidan aktivitede düşüşe sebep olmaktadırlar. Ekzojen kaynaklara lipid peroksidasyonunu başlatan kirli havanın sorumlusu olan azot dioksit, karbontetraklorürün (CCl_4) sitokrom P450 tarafından karaciğerde triklorometile dönüştürülmesi ve triklorometilin oksijenle reaksiyonundan sonra oluşan parakuatın karaciğerde yükseltgendikten sonra oluşan oksijenin de indirgenmesi sonucu oluşan süperoksit anyon radikali ($O_2^{\cdot -}$), parasetamolün sitokrom P450 ile metabolizması sonucunda oluşan N-asetil para-benzokuinonimin glutatyon (GSH) tüketimini arttırması örnek olarak verilebilir (177).

2.5.2 Serbest Radikallerin Etkileri

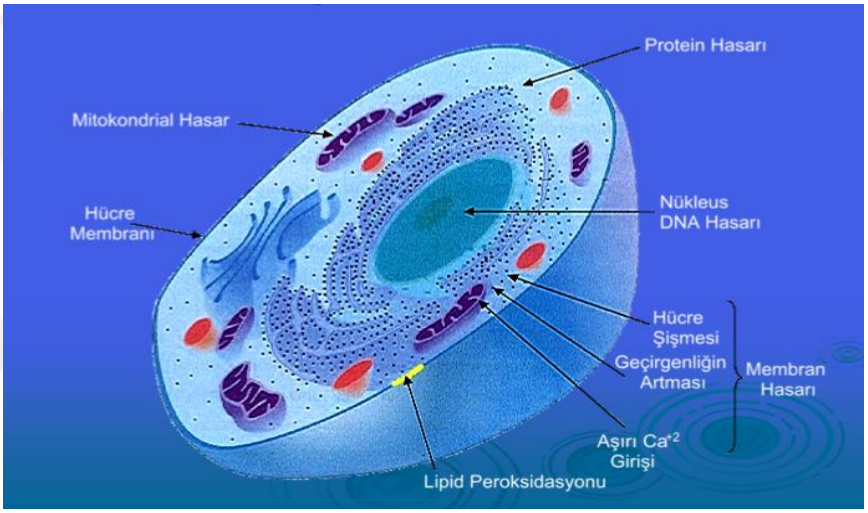
2.5.2.1 Serbest Radikallerin Pozitif Etkileri

Serbest radikallerin canlı metabolizmasında çeşitli yararlı ve zararlı etkileri mevcuttur. Reaktif oksijen radikallerinin bazı yararlı faaliyetleri arasında fagositoz aracılığıyla enfeksiyonlara karşı savunma, sitotoksik lenfositler ve makrofajlar tarafından kanser hücrelerini öldürme, sitokrom p450 tarafından ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, mitokondride adenozin trifosfat (ATP) üretimi, hücre büyümesi ve düşük konsantrasyonda mitojenik yanıtlara neden olma sayılabilir (178,179). Ayrıca

düşük yoğunluklarda bulunduklarında nükleer transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, intrasellüler depolardan Ca'un salınımı, tirozin amino asidinin fosfatlanma aktivasyonu, nonreseptör tirozin kinaz aktivasyonu, bazı sitokinler ve büyüme faktörü sinyallerinin aktivasyonu gibi hücresel sinyaller üzerine önemli rolleri olduğundan bahsedilebilir (165,180). Bunların dışında ROS; prostaglandin ve tiroksin gibi moleküllerin biyosentezine katılıp bu işlemlerin gelişimini uyarır (163).

2.5.2.2 Serbest Radikallerin Negatif Etkileri

Endojen ve ekzojen olarak oluşan serbest radikaller Şekil 12'de gösterildiği gibi hücrelerin lipid, protein, deoksiribonükleik asit (DNA), karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli ana bileşenlerine etki etmektedirler (173).



Şekil 12: Serbest Radikaller ve Hücresel hedefleri (181).

Serbest radikaller hücre ve hücre içi organellerde bulunan başta lipid olmak üzere karbonhidrat, protein, nükleik asit ve DNA'ya geri dönüşümsüz hasar vermektedir.

Karbonhidrat metabolizmasında serbest radikallerin etkisi sonucu monosakkaritlerin otooksidasyonu ile ROOH, H_2O_2 ve okzoaldahitler meydana gelmekte ve bunlar da kanser, yaşlanma gibi olaylarda rol almaktadırlar. Bağ dokusunun önemli bir mukopolisakkariti olan hyalüronik asitin H_2O_2 ve $O_2^{\cdot-}$ radikali tarafından parçalanması eklem hastalıklarına yol açmaktadır. Aynı zamanda gözün humor vitreusunda da bulunan hyalüronik asitin serbest radikallerle hasarı sonucunda katarakt oluşmaktadır (171).

Serbest radikaller aynı zamanda doymamış bağ ve sülfür içeren aminoasitleri kullanarak özellikle karbon merkezli radikaller ve sülfür radikalleri meydana

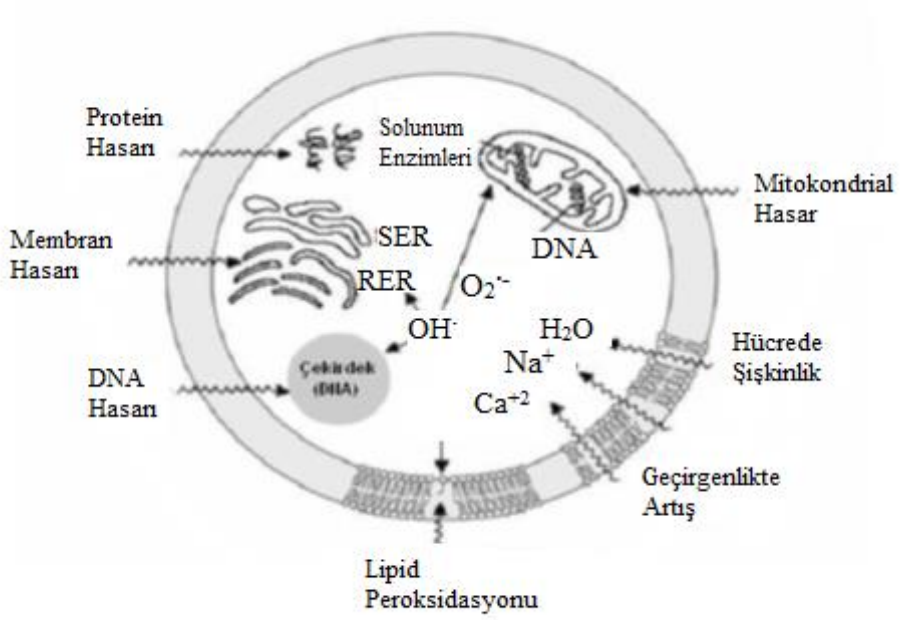
getirmekte ve immünglobülin G ve albümin gibi disülfit bağı bulunduran proteinlerin yapılarını bozarak fonksiyonlarını yerine getirmelerini engellemektedirler (182).

İyonize radyasyon sonucunda meydana gelen serbest radikaller DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve hücrenin ölümüne sebebiyet vermektedir. Deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona giren $OH^{\cdot}$ radikali ve H_2O_2, DNA hasarına hatta hücre ölümlerine sebep olabilmektedirler (183).

Serbest radikallerden en çok etkilenen yapılardan birisi hücre ve hücre içi membranlardır. Membranlarında bulunan kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağlarıyla reaksiyonu soucunda peroksidasyon ürünü oluşmaktadır. Lipid peroksidasyonu olarak bilinen ve oldukça zararlı olan reaksiyonlar aslında poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif yıkımıdır.

2.5.3 Lipid Peroksidasyonu

Lipid peroksidasyonu zar fosfolipidlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olan ve böylelikle zar lipid yapısını değiştirerek hücre yapı ve fonksiyonlarını bozan bir olaydır (184,185). Büyük moleküllerin tüm makro sınıfları serbest radikallerden etkilenirler ancak lipidler en hassas olanlarıdır. Membrandaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünlerini oluştururlar. Polisantüre yağ asitlerinin oksidatif yıkımı, lipid peroksidasyonu olarak bilinir ve oldukça zararlıdır (186). Lipid peroksidasyonu, oluşan serbest radikal varlığı ile membrandaki poliansatüre yağ asitleri zincirinden bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması ve bu yağ asidi zincirinin lipid radikal ($L^{\cdot}$) özelliği kazanması ile başlamaktadır. Bir dizi değişikliğe uğrayan lipid radikalinin moleküler oksijenle reaksiyonundan lipid peroksit radikali oluşmaktadır ($LOO^{\cdot}$). Lipid peroksit radikalinin membrandaki poliansatüre yağ asitleriyle yeni lipid radikalleri oluşturarak bir yandan kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarıyla lipid hidroperoksitlerine (LOOH) dönüşürler. Bu şekilde reaksiyonlar kendi kendini katalizleyerek devam eder (187). Kendiliğinden devam eden zincir reaksiyonunun lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan membran hasarı geri dönüşümsüzdür (Şekil 13).



Şekil 13: Lipid Peroksidasyon Yolağı (154).

RER: Granüllü endoplazmik retikulum, SER: Granülsüz endoplazmik retikulum, DNA: Deoksiribo nükleik asit, $O_2^{\cdot}$: Süperoksit radikali, $OH^{\cdot}$: Hidroksil radikali, Na: Sodyum, Ca: Kalsiyum, H_2O: Su

2.5.3.1 Lipid Peroksidasyonu ve İnme

Lipid peroksidasyonu, insanlarda iyi bilinen ve kanıtlanmış bir hücre hasarı mekanizmasıdır (188). Bu nedenle hücreler ve dokularda oksidatif stresin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Lipid peroksidasyonunun nörojenik hastalıklar, iskemik reperfüzyon hasarı ve diyabet gibi birçok hastalıkta etkili olduğu doğrulanmıştır (189). İnmenin fizyopatolojisinde serbest radikallerin ve lipid peroksidasyonunun etkisi vardır. Gerek deneysel gerekse klinik çalışmalar inme sonrası görülen beyin hasarında oksidatif stresin önemli bir rol oynadığını göstermektedir (190). İnme hastalarında yapılmış bir çalışmada, sağlıklı deneklere kıyasla, inme hastalarından izole edilen plazmada gözlenen daha yüksek lipid ve protein oksidasyon ürün seviyelerinin (örn. malondialdehid , 4-hidroksinonenal, ve kolesteril ester hidroperoksitler) oksidatif hasarda rol oynadığını göstermiştir (Nitrik oksit metabolizmasındaki değişiklikler ile nitrik oksit azalması ve peroksinitritte önemli bir artış (ONOO–) (191).

Lipid peroksitlerinin artan seviyesinin sebebinin, iskeminin, kandaki veya nöronlardaki lipidlerde oksidasyona yol açmış olabileceği düşünülmektedir. Diğer taraftan ortaya çıkan oksidasyon nöronlardaki nükleik asitleri, pürin, pirimidin veya nükleozid bazlarına metabolize edebilir ve bu da adenosin fazlalığına yol açmış olabilir. Artan adenosin fazlalığı, serbest radikallerin üretiminde önem taşıyan ksantin oksidaz yolakları için bir substrat haline dönüşür (192). Dolayısıyla oksidatif stres, ksantin dehidrojenazın ksantin oksidaza dönüşümüne yol açan fosfolipazları ya da serbest radikallerin üretimine sebep olan protein kinazlarını aktive eder ve harekete geçirir (190,191). Bu durum bir kısır döngü oluşturabilir.

Serbest radikal üretiminin bir sonucu olarak makromoleküllerde oksidatif hasar meydana gelir. Serebral nöronal membranlar yüksek oranda doymamış yağ asitleri içerir ki bu da onları lipit peroksidasyonuna karşı daha savunmasız hale getirir (193,194). Hidroksil radikalleri ve diğer reaktif oksijen türleri lipid peroksidasyonuna yol açabilir. Lipid peroksidasyon reaksiyonları kendiliğinden yayılarak plazma ve mitokondriyal membranlarda geri dönüşü olmayan hasara yol açar. Aynı zamanda 4-hidroksinonenal ve malondialdehit gibi çeşitli lipid peroksidasyon yıkım ürünleri enzimlere, reseptörlerine ve membran taşıma sistemlerine geri dönüşümsüz hasar verir (194). Na^+/K^+ ATPaz özellikle lipid peroksidasyonuna en hassas yapılardan olup bir çok çalışmada çeşitli hücre ölümleri ile ilişkilendirilmiştir (195).

Serebral iskemide lipit peroksidasyonunun kanıtı iskemi sonrası serebral dokuda artmış floresan ve lipit peroksidasyon ürünleri ve tiyobarbitürik asit reaktif maddelerini gösteren bir dizi hayvan çalışmasında gösterilmiştir (196,197). Yine son zamanlarda iskemik inme sonrası ortaya çıkan oksidatif stresin, pro-oksidan enzim olarak bilinen Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat (NADPH) oksidazı aktif hale getirerek nöronal hücre ölümüne katkıda bulunduğu da gösterilmiştir. Hatta NADPH oksidaz inhibitörlerinin nöroprotektif etkiyle inmenin primer veya sekonder korumasında kullanımını gündeme getirmiştir (198).

2.6 Memeli Peroksidaz Ailesi

Hidrojen peroksit bağımlı olarak çeşitli oksidasyon tepkimelerini katalizleyen ve aktiviteleri için prostetik grup olarak “hem” içeren peroksidaz enzimleri, iki üst aileye ayrılarak sınıflandırılırlar. İlk peroksidaz üst ailesi enzimler bitki, mantar ve

bakterilerde bulunan peroksidazlardır. Proteinlerin katlanmaları birbirine benzer ve üç boyutlu yapıları arasında çok az farklılıklar vardır.

Peroksidazların ikinci üst ailesi ise "memeli peroksidazları" diye adlandırılır. Bu gruptaki peroksidazlar myeloperoksidaz (MPO), eozinofil peroksidaz (EPO), laktoperoksidaz (LPO) ile tiroid peroksidazdır (TPO). Tükürük salgısında bulunan peroksidaz ise LPO ile aynıdır. Bu peroksidazlar, primer ve tersiyer yapıları ile, prostetik grubun özellikleri nedeniyle birinci peroksidaz üst ailesinden farklıdırlar (199). MPO, EPO ve LPO kromozom 17 üzerindeki birer gen tarafından kodlanırlar; intron ve ekzon yapıları benzerdir. MPO, EPO ve LPO konakçının antimikrobik savunma sisteminde rol alan enzimler olup; H_2O_2 bağımlı olarak halojenleri ve tiyosiyanatı toksik antimikrobik ajanlara çevirir.

EPO, eozinofil-spesifik granüllerde bulunan peroksidaz olup granüllerdeki proteinlerin ağırlık cinsinden % 40'ını oluşturur. Yüksek NADPH oksidaz aktivitesi sayesinde eozinofiller, nötrofillerin 10 katı kadar H_2O_2 üretme yeteneğine sahiptir. EPO; H_2O_2-bağımlı olarak klor, brom, nitrit ve tiyosiyanatı reaktif türlere çevirerek inflamasyon/enfeksiyon bulunan ortama bırakır (200).

Laktoperoksidaz enzimi süt, tükürük, ter, gözyaşı ve vajinal salgılar gibi ekzokrin salgılarda bulunan bir enzim olup, vücuda giren zararlı mikroorganizmalara karşı ilk kuşak savunma sistemini oluşturur (199). Tükürükteki peroksidaz aktivitesi, özellikle diş eti cep sıvılarından salgılanan nötrofil kaynaklı MPO ile tükürük bezinden salgılanan tükürük peroksidazının bir karışımıdır. Tükürükteki bu peroksidazların ana fizyolojik substratı tiyosiyanat olup peroksidaz tarafından güçlü bir antimikrobik ajan olan hipotiyosiyanöz aside oksitlenir. Bu iki peroksidaz, anaerobik mikroorganizmalar tarafından üretilen hidrojen peroksiti tepkime sırasında kullandıklarından, sitotoksik bir bileşik olan hidrojen peroksite karşı da korunma temin ederler.

TPO ise tiroid bezinde bulunan tiroid hormonlarının sentezi için H2O2- bağımlı olarak iyotun aktivasyonundan sorumlu olan enzimdir. Amino asit dizisi MPO ile % 42 homologluk gösterir (201).

2.6.1 Myeloperoksidaz

MPO enzimi (MPO; donör H_2O_2 oksidoreduktaz, EC 1.11.1.7) polimorfonükleer lökositlerin antibakteriyel etkilerinde rol alan başlıca enzimlerden biridir. MPO,

H_2O_2 bağımlı olarak başta klor iyonu olmak üzere diğer halojenlerin (F^-, Br^-, I^-) iyonlarını ve bazı inorganik bileşiklerin (tiyosiyanat, nitrit) reaktif türlere oksidasyonunu katalizler. Bu reaktif türler MPO enziminin genel olarak toksik; özel olarak da antibakteriyel etkilerinin aracılarıdır.

MPO enzimi 146 kDa molekül ağırlığında, tetramerik yapıda bir glikoprotein ve hemoproteindir. Protoporfirin içeren enzim yeşil renge sahiptir. Enzim nötrofil ve monositlerin primer granüllerinde bulunur. Nötrofil ve monositlerin kuru ağırlığının sırasıyla % 5 ve % 1-2'sini oluşturmaktadır. Bu hemoprotein lökositlerin azurofilik granüllerinde depo edilir ve çeşitli agonistlerle lökositlerin aktivasyonu sonucu hücre dışı alana ve fagolizozomal kompartmana salınır. Tipik olarak fagosit aktivasyonu ve MPO sekresyonuna, NADPH'nın oksidasyonu ile beraber süperoksit ($O2^-$) ve H_2O_2 oluşumunda artma şeklindeki bir oksidatif patlama (oxidative burst; respiratory burst) eşlik eder (202). MPO enziminin biyolojik önemi bu enzim eksikliği olan kişilerde net olarak görülmektedir. MPO enzim eksikliği bulunan kişilerin nötrofilleri normal olarak fagositoz yapabilmektedir. Ancak fagosite edilen ajanı öldüremezler ve bu nedenle kronik bakteriyel enfeksiyonlara son derece yatkındırlar (203).

Polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonunu izleyen NADPH oksidaz ve MPO kaynaklı reaktif/oksitleyici kimyasal türlerde artış aynı zamanda konakçı içinde çeşitli toksik etkilere sahiptirler. Örneğin bu reaktif türler, aralarında proteinler, lipidler, amino asitler ve DNA'nın da olduğu biyomoleküllerle tepkimeye girerek yapı ve fonksiyonlarında değişimlere neden olabilirler (201).

2.6.1.1 Myeloperoksidazın Biyosentezi

MPO 17. kromozomun uzun kolu üzerinde bulunan 14 kb'lık tek bir gen tarafından kodlanır. Bu genin ekspresyonu miyeloid hücrelerle sınırlıdır (204). Kemik iliğinde granülositlerin farklılaşması sırasında sadece promiyelosit ve promiyelomonositler tarafından MPO aktif olarak sentezlenir (205). MPO promotor bölgesinde tespit edilen Alu reseptör bağlanma bölgesi (AluRRE) peşpeşe dizilmiş 4 hekzamer hormon reseptör motifi (AGGTCA) içermektedir. Bu motifler 2-4-2 nukleotid aralıklarla tekrarlanmıştır. Değişik nükleer reseptörler tarafından tanınır. Bu reseptörlerden biri de Sp1 reseptörüdür. Sp1 reseptör bağlanma bölgesi taşıyan homozigot bireylerde Sp1 bağlanma bölgesi taşımayan bireylere göre 25 kat daha fazla MPO gen transkripsiyonu gözlenir. Heterozigot bireylerde ise orta derecede bir

gen transkripsiyonu tesbit edilmiştir. Akut miyeloid lösemilerde vakaların çoğunluğu homozigot Sp1 bağlanma bölgesi taşır ve bu bireylerde MPO gen transkripsiyonu yüksektir. Bu da Sp1 reseptörünün MPO gen transkripsiyonunda etkili olduğunu göstermektedir (206). Çalışmalar, peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama (PPARγ) reseptörünün retinoid x reseptör (RXR) ile dimer oluşturarak ilgili AluRRE bölgesinin 3. ve 4. dizinlerine bağlanıp MPO gen ekspresyonunu aktive ettiğini ve dimerik estrojen reseptörünün 1. ve 2. bölgeye bağlanarak PPARγRXR dimerinin bağlanmasını engellemek suretiyle ekspresyonu inhibe ettiğini göstermiştir (207).

2.6.1.2 Myeloperoksidazın Yapısal Özellikleri

Dimerik MPO'nun her monomeri, hem grubuna bağlı bir demir ve bir kalsiyum içerir. Kalsiyum iyonunun bağlanma merkezi pentagonal bipiramid yapıdadır. Yapı tüm memeli peroksidazlarında iyi korunmuş benzer sekans içerir. İki uçta Ser174 ve Phe170 ve merkez düzlemde ise Asp96, Thr168, Asp172, bulunmaktadır. Bu amino asitlerden distal His95'e komşu olan Asp96 küçük polipeptid üzerinde bulunur; bu da kalsiyum iyonunun distal histidinin doğru yerleşmesinin yanı sıra iki zincirin bir arada tutulmasında etkili olduğunu gösterir.

Natif MPO'da hem grubu beş bağ ihtiva eden Fe3+ içerir. Bu bağlardan dördü porfirinin pirol halkalarının azot atomuna, beşincisi ise proksimal histidinin (His336) ε azotuna bağlıdır. Bu histidinin δ azotu ise Asn421'in NH2 gurubuna hidrojen bağı ile bağlıdır. Bu yapı ayrıca su molekülleriyle de hidrojen bağı aracılığıyla bağlanır. Bu yapı bir kompleks halinde MPO'nun peroksidaz aktivitesini sağlamaktadır (208,209).

2.6.1.3 Myeloperoksidazın Peroksidaz Aktivitesi

Peroksidazların farklı okside olabilen substratlara özgünlüğü farklı olsa da, bu substratların oksidasyonu için üç basamaklı redoks döngüsü izlenmektedir (210). İlk basamakta enzim bir molekül H2O2 ile iki elektronluk bir redoks tepkimesine girer. H_2O_2 suya indirgenir. Enzimin bu formu bir oksiferril merkezi (FeIV=O) ve porfirin üzerinde bir organik katyon radikali 10 içermektedir . Organik katyon radikali ikinci basamakta substratı oksitleyerek indirgenir. Son olarak substrat oksitleyerek indirgenen organik katyon radikali, ikinci substrat molekülünü oksitleyerek natif forma indirgenir. Bu basamak MPO tepkimesinde hız belirleyici basamaktır (211).

2.6.1.4 Myeloperoksidazın Biyolojik Fonksiyonu

Polimorfonükleer lökositler (PMN) veya nötrofiller, periferal kandan inflamasyon bölgelerine yönelen ilk bağışıklık sistemi hücreleridir. Lökositlerin enfekte veya hasarlı bölgelere infiltrasyonu damarlar ve ilgili dokulardaki adezyon molekülleri, sitokinler ile hücreler arası matriks komponentleri tarafından kontrol edilmektedir (212,213). Lökositler tarafından salınan bazı özel proteinler ve metabolitler, patojenlere karşı korunmada, infiltrasyonda ve doku hasarında etkilidirler. Bu proteinlerin en önemlilerinden birisi de azurofilik granüllerde depolanan MPO enzimidir (214). MPO'nun etkisi nötrofillerin toplandığı bölgeyle yakından bağlantılıdır. Nötrofillerin iltihaplı dokulara infiltrasyonu MPO aktivitesinin tayini ile gösterilir. Lökosit aktivasyonu sırasında MPO'nun önemli bir kısmı hücreler arası alana salınır. Bu serbest hücre dışı MPO değişik hedeflere bağlanarak onları etkilemektedir (215). Lökositlerin azurofilik granüllerinde MPO, diğer katyonik proteinler, negatif yüklü proteoglikanlar, özellikle kondroitin-4-sülfat ile birlikte izole edilmiştir (216,217). Granüllerin içinde pH'nın düşük olması, dinlenme fazında olan azurofilik granüllerinin komponentlerini inaktif durumda tutmaktadır (218). MPO ayrıca hidrojen peroksit yokluğu nedeniyle de inaktiftir. Fagositoz sonrasında azurofilik granüller içeriklerini oluşan fagozoma salarlar. NADPH 14 oksidaz aktivasyonu ve fagozomlarda değişen iyon dengesinden sonra koşullar MPO ve diğer azurofilik moleküllerin aktivasyonu yönünde değişir (219).

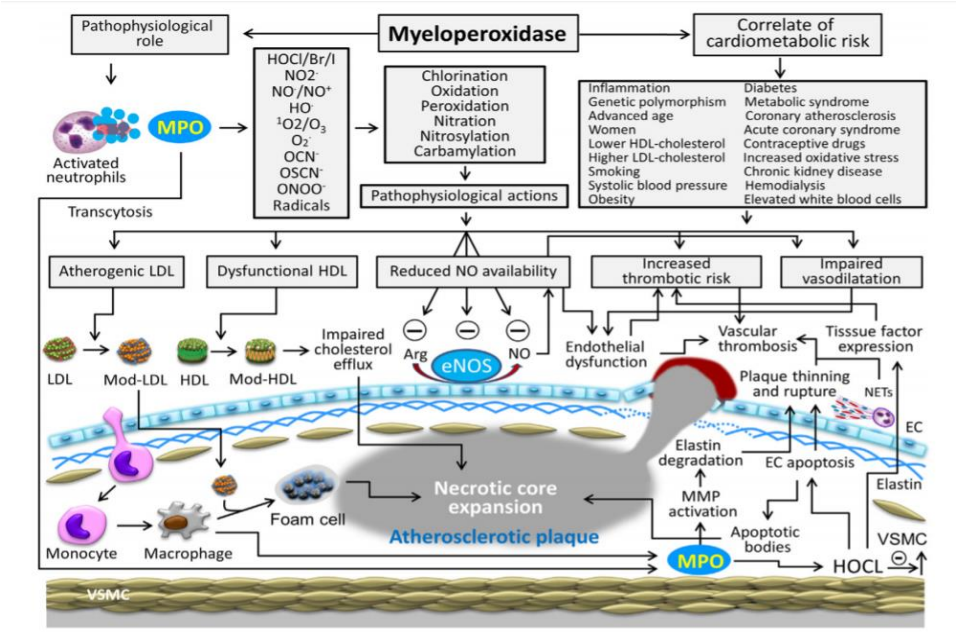
2.6.1.5 Myeloperoksidaz ve Hastalıkların Patogenezi

MPO sentezi kemik iliğinde miyeloid farklılaşması sırasında meydana gelir ve granülositlerin içinde dolaşıma girmesinden önce tamamlanır. Enzim, nötrofillerin ve monositlerin birinci granüllerinde saklanır ve lökosit aktivasyonu ve degranülasyona kadar serbest bırakılmaz (220,221). MPO antimikrobiyal aktiviteyle serbest radikaller ve yayılabilir oksidanlar oluşturur ayrıca MPO inflamasyon bölgelerinde aterosklerotik lezyonlar dahil ana dokuların oksidatif hasarını da destekler (208,222). İnflamasyon, başlangıçtaki lipid birikiminden plak yırtılması ve trombotik komplikasyonlara kadar, aterosklerotik olayın tüm evrelerinde rol almaktadır. Kararsız anginalı hastalarda lökosit aktivasyonu ve degranülasyonu olduğu ve tromboze plaklarda fissür içine aşırı monosit ve nötrofil infiltrasyonu bulunduğu saptanmıştır (223-226).

İmmünohistokimyasal çalışmalar aterosklerotik lezyonlarda MPO varlığını ve MPO tarafından oluşturulan oksidasyon ürünlerini, kütle spektrometrisi çalışmaları ile insan ateromunda ortaya koymuştur (208, 222-229). MPO, lipoproteinlerde kolesterol birikimine ve köpük hücre oluşumuna yol açan in vivo LDL oksidasyonunun enzimatik bir katalisti olarak görülmektedir (230, 231). Düşük yoğunluklu lipoprotein ile gerçekleştirilen birkaç çalışmada, MPO'nun arter duvarındaki lipoproteinlerin oksidatif modifikasyonu için bir enzimatik katalizör olduğuna dair önemli kanıtlar sağlanmıştır (232). Birçok klinik çalışmada inmede arterlerde inflamasyonun varlığını gösteren makrofaj ve T lenfositlerin biriktiği gösterilmiştir (233). İnflamatuvar hücrelerden ve endotelden salınan aterosklerotik damar duvarında da bulunan adezyon molekülleri ve sitokinler ilgili damar yataklarındaki aterosklerotik plakları duyarlı ve rüptüre yatkın hale getirir. Böylece inme de dahil olmak üzere akut klinik olaylara zemin hazırlanmış olur (234).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda alzheimer (235) ve parkinson (236) hastalarının beyin dokusunda, multipl skleroz lezyonlarında (237), romatoit artrit hastalarının sinovyal sıvısında (238), membran glomerulonefrit hastalarının glomerüllerinin bazal membranında (239, 240) ve lökosit kaynaklı karaciğer hastalıklarında (241) artmış MPO aktivitesi tespit edilmiştir. Birçok çalışma , yüksek MPO düzeyleri ile konjestif kalp yetmezliği, arteriyel hipertansiyon, pulmoner arteriyel hipertansiyon, pulmoner arter hastalıkları, iskemi/reperfüzyon hasarı, inme, kardiyak aritmi ve venöz tromboz dahil olmak üzere bir çok hastalık arasında ilişki olduğunu göstermektedir (242, 243). MPO ve bu hastalıklar arasında sürekli bir ilişki bulunmasına rağmen, MPO ile kardiyovasküler hastalık (KVH) veya KVH ile ilişkili sonuçlar arasındaki nedensellik kanıtlanmamıştır. Yüksek MPO seviyelerinin en az 2 nedenden ötürü KVH riskini artırdığı düşünülmektedir; Birincisi, düşük seviyede inflamasyon ve artan oksidatif stres birçok metabolik bozuklukla birlikte bulunabileceğinden artmış MPO seviyeleri genel olarak artmış kardiyometabolik riski temsil edebilir. İkincisi, MPO bilinen her türlü hücre komponentinin fonksiyonunu değiştirebilen ya da modifiye edebilen yüksek miktarda reaktif tür üretebilir (244, 245) MPO'nun KVH'ların patogenezindeki ilgili eylemleri disfonksiyonel lipoprotein üretimi, azalmış NO mevcudiyeti, endotelyal disfonksiyon, bozulmuş vazoreaktivite ve aterosklerotik plak instabilitesidir (246, 247). Bu açıdan bakıldığında MPO moleküler ve hücresel seviyede inflamasyonu

ilerleten bir araç gibi görülebilir(248, 249) (Şekil 14). Bu bulgular, MPO'nun çok sayıdaki hastalıkların patogenezi ile ilişkili olduğunu göstermektedir.



Şekil 14: Myeloperoksidazın (MPO) kardiyovasküler hastalıklara katılımının varsayılan mekanizmaları. Arg = arginin; EC = endotel hücreleri; eNOS = endotelyal nitrik oksitsentez; HDL = yüksek yoğunluklu lipoprotein; HOCl = hipoklorik asit; LDL = düşük yoğunluklu lipoprotein; Mod = değiştirilmiş; NO = nitrik oksit; MMP = matris metaloproteinazlar; NET'ler = nötrofil ekstraselüler tuzaklar; VSMC = vasküler düz kas hücreleri

2.6.1.6 Myeloperoksidaz ve İnme

Serebral iskemi sonrasındaki süreçte inflamasyon oluşumu iskeminin önemli bir yönüdür. İnme esnasında kan beyin bariyerinin bütünlüğü bozularak lökositlerin beyine geçmesine izin verilmekte ve postiskemik inflamatuar reaksiyon başlamaktadır (91). Strokun patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması ve terapötik müdahale alacak olan hastaların alt gruplarının tanımlanmasında, oksidatif stres parametrelerinin ölçümü oldukça önemli olacaktır. Serbest oksijen radikalleri kan beyin bariyerini yıkarak beyin ödemine, iskemik bölgeye inflamatuar hücrelerin girmesine ve kan akımının bozulmasına neden olurlar (250).

İnsanlarda beyinde serbest radikallerin ve okside moleküllerin direkt ölçümü zor olduğundan, inmede potansiyel periferil işaretleyici olabilecek bazı biyolojik maddeler araştırılmaktadır. Lipid peroksidasyon ürünlerinin anlamlı artışı ya da plazmadaki bazı antioksidanların anlamlı azalışı inme hastalarında rapor edilmiştir ve inmede oksidatif stresin varlığı bu belirtilerle değerlendirilmiştir (251). Normal

endotel, NO, prostasiklin gibi vazodilatatörlerle, endotelin, anjiyotensin II gibi vazokonstriksiyon yapan vazoaktif molekülleri sentez eder (252, 253). Aterosklerozda ve ateroskleroz için risk faktörlerinin varlığında, vazodilatör yanıtlardaki azalmanın, sağlıklı endotel tarafından üretilen ve temel vazodilatatör sinyal moleküllerinden biri olan NO üretiminin azalması ve inaktivasyonunun artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. NO'in inflamatuvar hücrelerde, endotelyal yapışmayı azaltıcı etkisi, antitrombosit ve damar düz kas hücrelerinde antiproliferatif etkiler gibi biyolojik etkileri de vardır (254, 255). MPO, katalizör olarak endotelden üretilen NO'i kullanmaktadır (256, 257). Bu nedenle, MPO aktivitesinin artması NO inaktivasyonunun artmasına yol açar; bu da NO'in vazodilatatör ve anti-inflamatuvar etkilerinin azalmasına neden olarak plak stabilitesini bozar. Arteryal duvarda MPO'nun katalize ettiği oksidasyonun potansiyel fonksiyonel sonuçlarıyla ilgili birçok ipucu mevcuttur.

MPO bir dizi dağılabilir oksidan oluşturur ve ateroskleroz gelişimi sırasında meydana geldiği bilinen lipid peroksidasyonu başlatır. Aynı zamanda protein nitrasyonunu destekler ve çapraz bağlama işlemlerini başlatabilir (258, 259). Plazmada LDL'ye bağlanır ve lipoproteinin sahaya özel oksidasyonunu destekler (260). İmmünohistokimyasal ve kütle spektrometrisi çalışmalarında, MPO'nun lezyon gelişiminin her aşamasında insan ateromundaki hedeflerde mevcut olduğu ve oksidatif modifikasyonu desteklediği kanıtlanmıştır(261).

Akut iskemik inmede ise Cojocaru ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilk 24 saatte bakılan MPO düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek çıkmış ve akut iskemik inmede tanısal amaçla kullanılabileceği belirtilmiştir aynı zamanda bu konuda ilk ve tek yapılan çalışmadır (262). Bu gözlem, miyokard enfarktüsü olanlar da dahil olmak üzere bütün hastalarda bir hafta içerisinde MPO'nun başlangıç düzeylerine döndüğünü gösteren Biasucci ve ekibinin elde ettiği verilere uygundur (263).

2.6.1.7 Bir Biyobelirteç Olarak MPO

MPO kalp ve damar hastalıklarında biyobelirteç olarak kullanılmaktadır ve yüksek plazma MPO değerleri olan bireylerde kalp damar hastalıklarına yakalanma riskinin fazla olduğu gösterilmiştir (264). Sağlıklı yaşlı bireylerde yüksek sistemik MPO değerlerinin (>432 pmol/L) kalp yetmezliği riskini artırdığı görülmüştür. Göğüs ağrısı sonrası ölçülen MPO aktivitesi sonucu yüksek MPO aktivitesine sahip

bireylerde 1-6 ay içinde kalp krizi riski, koroner baypas ihtiyacı ve hatta ölüm riskinin fazla olduğu gösterilmiştir (265).

2.7 Plazma Lipoproteinleri

2.7.1 Tanımı ve Tipleri

Plazma lipoproteinleri apoproteinler olarak adlandırılan bir grup özgün proteinler ve lipitlerin moleküler kompleksleridir. Lipoproteinler suda çözünmeyen lipitlerin çözünür lipit ve protein kompleksleri şeklinde kandaki taşınma şekilleridir. Lipoproteinlerin yapısındaki lipitler; trigliserit, kolesterol esterleri, serbest kolesterol ve fosfolipitlerden meydana gelir (266-271).

Klinik açıdan önemli olan ve plazmada saptanabilen beş ana lipoprotein grubu vardır. Bunlar; şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), orta dansiteli lipoproteinler (IDL), LDL ve HDL şeklinde sınıflandırılmaktadır. Böyle bir sınıflandırma daha çok lipoproteinlerin yoğunluklarına göredir. Yoğunluklarına dayalı sınıflamaya ek olarak lipoproteinler elektroforetik alandaki göçlerine göre α-lipoproteinler (HDL), β-lipopro-teinler (IDL ve LDL) ve pre-β lipoproteinler (VLDL) olarak gruplandırılabilirler (270, 272-282).

2.7.2 Plazma Lipoproteinleri ve Metabolizmaları

2.7.2.1 Şilomikronlar ve metabolizması

Şilomikronlar, plazma lipoproteinleri arasında yoğunluk olarak en küçük (1000A°) lipoprotein grubunu oluştururlar. Yapıda bulunan trigliserit ana komponent olup şilomikronların yaklaşık % 86'sını oluşturur. Primer görevi ekzojen lipitlerin barsaklardan hücrelere taşınmasıdır(266, 271). Şilomikronlar, dolaşıma dahil olduktan sonra, trigliseritlerden yağ asitlerinin salınımını katalize eden ve şilomikronları trigliseritten fakir, kolesterolden zengin şilomikron kalıntılarına dönüştüren lipoprotein lipaz (LPL) tarafından etkilenirler. LPL, şilomikronlar üzerine katalitik etki gösterebilmek için mutlak olarak Apo C-II'ye ihtiyaç duyar. Şilomikronlar ve VLDL'deki bu proteinin kaynağı HDL'dir. LPL'ın etkisinden sonra meydana gelen şilomikron kalıntıları karaciğer tarafından dolaşımdan temizlenir. Şilomikronlar üzerindeki Apo E, bu kalıntıların temizlenmesinde ve karaciğer hücreleri tarafından tanınmasında önemli role sahiptir (266, 267, 269).

2.7.2.2 VLDL ve metabolizması

VLDL'ler, 300-700 A° çapında partiküllerdir. VLDL'in yapısı genel olarak karaciğerde sentezlenen trigliseritten ibaret olup bu trigliseritler, yaklaşık VLDL'in % 55-56'sını oluşturur. VLDL endojen olarak sentezlenen trigliseritlerin periferal dokulara transportunda görevlidir(266, 268, 270, 276).

Dolaşıma dahil olan VLDL'ler, tıpkı şilomikronlar gibi periferik dokularda LPL'ın etkisine maruz kalır ve büyük oranda trigliseritlerden arınır. Bu arada VLDL'den HDL'ye trigliserit, HDL'den VLDL'ye kolesterol transferi olur. Böylece VLDL trigliserit yönünden iyice fakirleşirken kolesterol esteri içeriğinde artma meydana gelir. Çapı küçülen ve yoğunluğu artan VLDL dolaşımdaki LDL'in bir öncüsüdür(266, 268, 274, 276, 277).

2.7.2.3 IDL ve metabolizması

1,006-1.019 g/ml dansiteye sahip olan IDL plazmada çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. IDL, LDL öncüsüdür ve lipazların etkisiyle plazmada oluşturulan VLDL katabolizması ürünlerini temsil eder (266).

2.7.2.4 LDL ve metabolizması

Yaklaşık olarak 200 Aº çapa sahip olan LDL, boyut olarak öncülerine (VLDL ve IDL) nazaran daha küçüktür, fakat yoğunluğu artmış durumdadır (d = 1.019- 1.063 g/ml). LDL % 75 oranında lipit içerir. Kolesterol baskın olan lipit grubudur ve yaklaşık LDL'in % 50'sini oluşturur. Primer görevi kolesterolü karaciğerden periferik dokulara taşımaktır. Plazmadaki LDL'in büyük çoğunluğunun VLDL'in bir katabolizma ürünü olduğu düşünülmektedir. Apo B 100 LDL'deki tek apoproteindir.

Plazmadan LDL'in uzaklaştırılması büyük oranda hepatositlerce gerçekleştirilir. Plazma LDL'inin LDL reseptörü aracılığıyla özellikle karaciğer tarafından uzaklaştırılmasında yapıdaki Apo B 100 ve hücre yüzeyindeki reseptör sayısı etkilidir. LDL bilinen en aterojenik faktördür. Kandaki konsantrasyonunun yükselmesi insanlarda aterosklerozisin bir habercisi olarak kabul edilmektedir (266, 268, 270, 278).

2.7.2.5 HDL ve metabolizması

HDL'ler, boyutları ve bileşimleri bakımından heterojen parçacıklardır. Diğer lipoproteinlerle kıyasla HDL'ler, lipoproteinler içerisinde yoğunluk olarak en fazla (d= 1.063-1.21 g/ml), çap olarak en küçük olan (70-120 A°) partiküllerdir. HDL, RCT sisteminde taşıyıcı olarak önemli bir role sahiptir ve karaciğere geri kolesterol taşıyıcısı olarak işlev görür. Homeostaz ve lipit metabolizmasında etkili bir şekilde çalışırlar

HDL esas olarak karaciğer ve ince bağırsaklar tarafından salgılanır. Plazmadaki toplam HDL'nin % 70-80'ini salgılayan karaciğer, dolaşımdaki ana HDL kaynağıdır. Plazma HDL'si: i) ince barsak mukoza hücresi tarafından , ii) karaciğer tarafından, iii) Şilomikron ve VLDL lipolizi sonucunda, iv) serbest apolipoproteinlerin hücre yüzeyindeki fosfolipidlerle etkileşimi sonucunda oluşur. Barsak ve karaciğer kökenli HDL fosfolipidden zengin, trigliserid ve serbest kolesterolden fakirdir (278, 279).

HDL, dansiteleri dikkate alınarak HDL1 (1.050-1.063 g/ml), HDL2 (1,063-1.12 g/ml) ve HDL3 (1.12-1.21 g/ml) olmak üzere üç sınıfa ayrılır (279). Apolipoprotein (apo) AI ve Apo A-II başlıca yapısal proteinler olup bir HDL partikülünün % 50'sini oluştururlar (266). HDL'nin fosfolipidleri ve kolesterolü taşıyan çerçevesini oluşturur. ApoAI'e ek olarak, HDL ile ilgili diğer proteinler Apo Al, All, AIY, CI, Cil, CIII, D, E, F, H, J , M, lesitin kolesterol asil transferaz (LCAT), kolesterol ester transfer proteini (CETP), fosfolipid transfer proteini (PLTP), serum amiloid A (SAA), plazma trombosit aktive edici faktör (PAF) asetil hidrolaz ve paraoksonazdır. LCAT, HDL'deki kolesterolü esterleştiren önemli bir enzimdir.

Vücutta birçok önemli fonksiyonu bulunan HDL tanecikleri, kalp ve damar hastalıklara karşı anahtar bir koruyucu rol üstlenmektedir. Makrofaj ile kolestrol atımı ve RCT'nin teşviki, anti-inflamatuar, anti-trombotik, anti-apoptotik, pro-fibrinolitik ve anti-oksidatif özellikleri sayesinde HDL, ateroskleroza karşı koruyucu etkiye sahiptir ve artmış KVH riski ile ilişkili birçok durumda düşük HDL kolesterol seviyeleri (HDL-C) mevcuttur. HDL, yapısı ve bileşimi değişince aterosklerozdan koruyucu özelliklerini yitirdiği gibi patolojik fonksiyonlar da kazanmaktadır. Zira disfonksiyonun karakteristik özellikleri arasında PON1 ve apoA-1 gibi bileşenlerde azalma ve aktivite düşüklüğü bulunur. Disfonksiyonel HDL, oksidize fosfolipit ve lizofosfolipitler yanında, SAA ve seruloplasmin gibi pro-inflamatuar proteinler de

içermektedir. Bazı sitokinlerin de devreye girmesiyle, disfonksiyonel HDL pro-inflamatuar bir faktöre dönüşür ve böylece bir fasit daire meydana gelmiş olur (280).

2.7.2.5.1 HDL İlişkili Paraoksanaz Aktivitesi ve Klinik Önemi

PON (arildialkilfosfataz) ilk olarak toksikolojide adı geçmiş ve geniş ölçüde araştırılmış bir enzimdir. PON hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip glikoprotein yapısında olan kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır. 1961 yılında Uriel tarafından ilk kez HDL ile PON- 1 ilişkisi gösterilmiştir. Mackness ve ark., 1985'te PON'un HDL üzerinde bulunduğunu, 1988'de PON'un HDL üzerinde apo-A1'e bağımlı olarak aktivite gösterdiğini bulmuşlardır (281). PON geni insanda 7. kromozomun uzun kolunda q21.3 ve q22.1 arasında yerleşmiştir. PON gen ailesinin başlıca 3 üyesi bulunmaktadır; PON1, PON2 ve PON3 . Belirli bir memeli türünde PON1, PON2 ve PON3 genleri aminoasit seviyesinde %60, nükleotid seviyesindeyse yaklaşık %70 benzerlik göstermektedir (282).

PON 1,355 aminoasit içeren 43 kDa ağırlığında bir glikoproteindir ve karaciğerde sentezlenip kana salınır, HDL ile yakından ilişkilidir (283). PON1 HDL üzerinde ApoA-I ve klasterinle (Apo J) birlikte bulunur. PON 1, HDL'nin lipid peroksitlerini metabolize etme ve bunların LDL üzerinde birikmesini önleyen antiaterojenik özelliğinde büyük ölçüde rol oynar. Saflaştırılmış PON1'in LDL oksidasyonunu önlemede apolipoprotein A1 ve LCAT'dan daha etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (198). Kontush ve ark. yaptığı bir çalışmada küçük, yoğun HDL subfraksiyonunun (HDL3) LDL'yi oksidasyondan korumada daha etkili olduğunu ve bunda içerdiği fazla PON aktivitesinin de önemi olduğunu göstermişlerdir (284).

Serum PON1 aktivitesi ile lipid peroksidasyonu arasında ters ilişki olduğu kanıtlanmıştır. PON serum ve dokulardaki oksidatif stresi azaltarak kardiyovasküler koruma sağlamaktadır. PON1 geni silinmiş farelerde hızlanmış ateroskleroz izlenmiştir. PON 1 geni olmayan farelerden elde edilen HDL'nin, arteriyel hücre kültürlerinde LDL oksidasyonunu önleyemediği kanıtlanmıştır (285). PON 1 geninin normalden daha fazla eksprese ettirildiği transgenik farelerde HDL'nin normal farelerden elde edilen HDL'ye göre 3 kat daha fazla PON1 aktivitesi gösterdiği, bu hayvanlarda HDL'nin LDL'yi oksidatif hasardan korumada daha etkili olduğu ayrıca HDL'nin bütünlük ve stabilitesinin de arttığı anlaşılmıştır (286). PON1 hem LDL'nin

oksidasyonunu azaltmakta hem de okside olmuş LDL'nin üzerindeki okside lipidleri yıkarak bunların makrofajlar tarafından alınmasını önlemektedir (287).

PON1 makrofajları da oksidatif stresten korumakta önemli rol oynamaktadır. PON1 geni ile transfekte edilmiş makrofajların içerdiği süperoksit anyon miktarı azalırken, antioksidan özelliğe sahip glutatyon içeriğinin arttığı gözlenmiştir. PON1 makrofajların kolesterol biyosentezini de azaltmaktadır (288). Ayrıca makrofajda bulunan kolesterolün de, HDL'ye bir membran taşıyıcı aracılığıyla taşınmasını yani makrofajlardaki fazla kolesterol içeriğinin karaciğere dönüşünü artırmaktadır. PON1, makrofajların lipid peroksit içeriğini azaltarak; makrofajların CD36 ekspresyonunun artmasını ve okside LDL'nin hücre içine alımını önlemektedir (289).

Aterosklerozun temel basamaklarından biri olan, makrofajların çöpçü reseptörleri aracılığıyla [CD36, çöpçü reseptörü A (ÇR-A)] okside olmuş LDL'yi fagosite etmesi ve köpük hücresine dönüşmesi PON1 tarafından engellenmekte ve bu yolla da antiaterojenik etkisi ortaya çıkmaktadır. Mackness ve ark., arter duvarındaki aterom plakları ilerledikçe PON1 immümoreaktivitesinin de arttığını göstermiştir (290). Bunun kompansatuar ve koruyucu bir artış olduğu ve in vitro olarak PON1'in koroner aterom lezyonları ve karotis lezyonlarındaki lipid peroksitlerini hidrolize edebildiği öne sürülmüştür (291). Bunun yanında PON1 proinflamatuar bir madde olan platelet aktive edici faktörü de hidrolize ederek aterosklerozu önlenmesinde diğer bir yolla da rol almaktadır (292). PON1'in fosfolipaz A2 benzeri aktiviteye sahip olduğu da Ahmed ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (282).

Lipid peroksitleri PON1'in paraoksonaz, arilesteraz ve antioksidan aktivitelerini inhibe etmektedir. Yapılan çalışmalarda, serum PON aktivitesindeki değişliklikler ile aterosklerotik hastalıklar, miyokard infarktüsü, yavaş koroner akım, kardiyak sendrom X, hiperkolesterolemi ayrıca inme, tip 2 diyabetes mellitus, Parkinson hastalığı, geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı ve postmenapozal kadınlarda kemik kütlesi azalması gibi bir dizi patofizyolojik durumla ilişkilendirilmiştir (293). Caerphilly çalışmasının verilerine göre başlangıçta serum PON aktivitesi düşük olan erkeklerde 15 yıllık takip boyunca kalp krizi görülme riski daha fazladır (294). Bunun yanı sıra myokard infarktüsünden sonra 2. saatten başlayarak 40 güne kadar PON aktivitesinin düşük olduğu gösterilmiştir (295). Kalp yetersizliğinde de PON aktivitesinin azaldığı ve tedaviyle PON aktivitesinin tekrar yükseldiği izlenmiştir. Ayrıca kalp yetersizliği olan hastalarda yapılan bu çalışmada PON aktivitesi tümör

nekrozis faktör (TNF)-alfa seviyesiyle ters korele bulunmuştur (296). Mackness ve ark. serum PON1 aktivitesini diyabetiklerde ve diyabeti olmayan koroner arter hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük bulmuştur. Bu çalışmada serum PON1 aktivitesinin düşük olduğu hastalarda serum CRP seviyesi yüksek olarak bulunmuştur. En yüksek CRP/PON1 aktivitesi diyabetik olmayan koroner arter hastalarında gözlenmiştir. Ayrıca diyabetik hastalarda serum CRP/PON1 oranı diyabetik komplikasyonların varlığında artmaktadır (297). Bu çalışmayı destekler şekilde Tsuzura ve ark. da diyabette azalan PON1 seviyesini, aynı zamanda serum okside LDL seviyesi ve vasküler komplikasyonlarla ilişkili bulmuştur (298). Buna karşın PRIME çalışmasının hastalarıyla yapılan başka bir araştırmada, orta yaşlı erkek hastalarda PON aktivitesiyle kardiyovasküler risk arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (299). PON1 genini kodlayan bölgesinde görülen en sık iki polimorfizm; 55. aminoasitte lösin (L)/metiyonin (M) gelmesi ve 192. aminoasitte glutamine (Q)/ arjinin (R) gelmesi şeklindedir. PON1 55M/L polimorfizmi inme, koroner arter hastalığıyla, 192 Q/R polimorfizmiyse koroner arter hastalığı, inme, Tip 2 diabetes mellitus, hiperlipidemiyle ilişkili bulunmuştur (299, 300). Bazı çalışmalarda 192R alleli aterosklerozla bağlantılı bulunmuş ve bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (301). Birçok araştırmacı, genotipten bağımsız olarak, düşük PON1 aktivitesinin koroner kalp hastalığı, diabet, hiperkolesterolemi, böbrek yetmezliği ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (302). Hastalıkların ve genetik değişikliklerin yanında çevresel faktörler, ilaçlar ve diyetin de PON aktivitesi üzerinde etkili olduğu öne sürülmüştür.

PON1, HDL ve LDL oksidasyonunu inhibe ederek HDL fonksiyonunu korumakta, makrofajlardan selüler kolesterol salınımını azaltarak okside olmuş LDL etkilerini azalmakta ve aterosklerotik lezyonlardaki lipid peroksit düzeylerini düşürmektedir (282). Yapılan çalışmalarda iskemik inmeli hastalarda, yaş ve cinsiyet açısından kontrol grubuna göre, istatistiksel açıdan önemli oranda daha düşük PON aktiviteleri rapor edilmiştir. Nitekim Kim NS ve ark. Koreli iskemik inmeli hastaların kanlarında kontrol grubuna kıyasla azalmış serum PON1 aktivitesi tesbit ederek azalan PON aktivitesinin iskemik inme için bir risk faktörü olabileceğini bildirmişlerdir (288). Ülkemizden Demirdöğen ve ark. iskemik inmeli hastalarda yapmış olduğu çalışmada azalan PON1 aktivitesine, PON1 polimorfizmin eşlik

etmesinin, inme için önemli bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (288). Dolayısıyla serum PON aktivitesi, antiaterojenik kapasiteyi yansıtabilir.

2.7.2.5.2 Disfonksiyonel HDL ve Oluşum Mekanizması

HDL en küçük ve en yoğun lipoprotein partikülüdür. Yapısının %50'sini proteinler, %50'sini lipitler oluşturmaktadır. Yüksek oranda protein içeren ve trigliserid içeriği en az olan lipoproteindir. Başlıca apoproteinleri Apo A-1 ve Apo A-II'dir. Yapısında Apo IV, Apo C-I, Apo C-II, Apo C-III ve Apo E de bulunmaktadır. HDL'nin birçok alt sınıfı bulunmakta ve her birinin lipid içeriği, apolipoproteinleri, enzimleri ve lipid transfer proteinleri farklılık göstermektedir. Karaciğer ve barsakta sentezlenen HDL (pre-HDL) disk şeklinde olup; yapısında Apo A-1, Apo A-II ve çok az miktarda fosfolipid bulundurmaktadır.

Yeni sentezlenmiş HDL karaciğer dışı dokuların hücre membranlarından ve diğer lipoproteinlerden serbest kolesterol almaktadır. LCAT enzimi tarafından kolesterol esterlerine dönüştürülen serbest kolesterol, HDL'nin çekirdek kısmında biriktirilmeye başlanmaktadır. Böylece disk şeklindeki olgunlaşmamış HDL küre biçimini almaya başlayarak en küçük HDL formu olan HDL3 oluşmaktadır. HDL3 serbest kolesterolün mükemmel bir alıcısı olup, alınan ve esterleştirilen serbest kolesterol miktarı arttıkça, partikülün boyutu büyümekte ve HDL2a oluşmaktadır. HDL2a kolesterol esterlerini CETP aracılığıyla VLDL'deki trigliseridler ile değiştirerek HDL2b'ye aktarmaktadır. Trigliseridden zengin HDL2b'nin hepatik kapiller endotelde yerleşmiş durumdaki hepatik lipaz (HL) enziminin etkisi ile içerdiği trigliseridler hidroliz edilir ve yeniden HDL3 oluşmaktadır. Bir kısım HDL2b ise karaciğer tarafından Apo A-1'i tanıyan reseptörleri sayesinde dolaşımdan alınmaktadır. HDL döngüsü olarak adlandırılan bu süreç periferik dokulardan kolesterolün alınıp karaciğere taşınmasında önemli sayılmaktadır (303).

Kolesterolün HDL tarafından toplanması ve karaciğere taşınması işlemi ters kolesterol transportu olarak adlandırılmaktadır (304). HDL metabolizmasında etkili olan üç anahtar reseptör belirlenmiştir; bunlar ABCA1 (ATP Bağlayıcı Kaset Taşıyıcı Protein A-1), ABCG1 (ATP Bağlayıcı Kaset Taşıyıcı Protein G-1) ve çöpçü reseptörü sınıf B tip I (SR-BI)'dir. HDL, ABCA1 reseptörü ile ekstra hepatik hücrelerden serbest kolesterol, fosfolipid ve sfingolipid almaktadır. HDL'nin ABCA1 reseptörüne bağlanmasında Apo A-1 rol oynamaktadır. ABCA1 hücresel

kolesterol çıkışının majör düzenleyicisidir ve esterleşmemiş kolesterolü hücreden ATP bağımlı taşıma mekanizmaları yoluyla uzaklaştırmaktadır. ABCG1, kolesterol ve fosfolipit taşınmasıyla ilgili olup hücresel lipid homeostazını regüle etmektedir. ABCG1, kolesterolün periferik hücrelerden uzaklaştırılmasında rol oynamaktadır. Serbest kolesterolün pre-β HDL'ye aktarılması ABCA1 tarafından, kolesterolün HDL2 taneciklerine aktarılması ise ABCG1 tarafından yönlendirilmektedir. SR-B1 HDL ile hücreler arasındaki kolesterol akışına aracılık etmektedir. HDL2a'da bulunan ester kolesterol SR-B1 aracılığı ile karaciğer ve steroid hormon sentezleyen hücrelere taşınabilmektedir. HDL'ye Apo A-1 aracılığıyla bağlanan SR-B1, kolesterol homeostazında, steroid hormon üretiminde ve safra tuzlarının sentezlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (305-307).

HDL'nin antioksidan aktivitesi, LDL oksidasyonunun inhibisyonu ile ilişkilendirilmektedir. HDL, LDL'nin lipid ve protein kısımlarını güçlü bir şekilde koruyarak LDL'de oksitlenmiş fosfolipid ve aldehit grupları dahil çeşitli oksidan ürünlerin birikmesini engellemektedir (308). HDL'nin antioksidan etkisinin kısmen HDL ile ilişkili enzimlere bağlı olabileceği düşünülmektedir (309, 310).

HDL'nin ana yapısal proteini olan Apo A-1, HDL'nin ters kolesterol taşımasında önemli rol oynamaktadır. Ayrıca Apo A-1, HDL ile ilişkili reseptörler ve HDL içeriğinde rol oynayan enzimlerin, HDL ile etkileşiminin ayrılmaz bir parçasıdır. HDL'nin antiinflamatuvar aktivitesi, NO gibi bazı damar genişletici moleküllerin sentezini arttırması, endotel hücrelerinde sitokinler ile uyarılan yapışma moleküllerinin salınımının azaltılması, monosit yapışmasının inhibe edilmesi ve HDL'ye bağlı enzimler tarafından okside olmuş lipidlerin hidrolizini içermektedir (310). Okside lipidler pro-inflamatuvar etkiye yol açarak arteriyel inflamasyonu tetikleyebilir. İnflamasyon, zararlı maddelerin toksisitesini azaltmak ve hasar görmüş dokuları onarmak amacıyla yapılan sistemik bir vücut tepkisidir. İnflamasyonun, HDL içeriğindeki kolesterol esterlerinde azalmaya, serbest kolesterol, TG ve serbest yağ asitlerinin düzeylerinde ise artışa yol açtığı belirtilmektedir (306). İnflamasyon sırasında HDL metabolizmasında rol oynayan protein ve enzim düzeylerinde belirgin değişikliklerin meydana gelebileceği bildirilmektedir. İnflamasyon süresince karaciğerdeki Apo A-1 sentezinde azalma olduğu, bununda HDL oluşumunda azalmaya neden olabileceği belirtilmektedir (306). HDL'nin ters kolesterol taşıma yolundaki basamakların çoğu inflamasyon sırasında olumsuz etkilenmektedir. Sonuç

olarak, inflamasyon durumunda serum HDL düzeylerinde görülen azalmaya ek olarak, HDL'nin anti-aterojenik özelliğide azalmaktadır.

Akut faz cevabı, akut faz proteinlerin indüksiyonu ve lipid metabolizmasındaki değişiklerde dahil olmak üzere doku iltihaplanmasının yol açtığı çeşitli sistematik değişiklikler olarak tanımlanmaktadır (311). Karaciğerden salgılanan akut faz proteini olan serum amiloid A (SAA)'nın, inflamasyon sırasında düzeyinin arttığı ve HDL'nın yapısal apoproteini olan Apo A-1'in yerine geçebileceği bildirilmektedir (308). İnflamasyon sırasında SAA'nın, HDL'nin koruyucu özelliğini azaltarak aterojenik bir lipoprotein durumuna dönüştürebileceği belirtilmektedir (312). SAA bağlantılı HDL'nin endotelde nitrik oksit (NO) üretimini azalttığı ve buna bağlı olarak endotelde serbest radikal üretiminin arttırdığı ileri sürülmektedir (312). Nötrofiller ve monositlerden salgılanan MPO'nun da inflamasyon sırasında salınımı artmaktadır (313). MPO, Apo A-1'in oksidasyonuna neden olarak HDL'nin antioksidan özelliğini ortadan kaldırmakta ve proinflamatuvar HDL oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (314, 315).

2.7.2.5.3 Disfonksiyonel HDL'nin İnme Patogenezindeki Yeri

Vücutta birçok önemli fonksiyonu bulunan HDL tanecikleri, kalp ve damar hastalıklara (CVD) karşı anahtar bir koruyucu rol üstlenmektedir. Bunu, RCT, yani fazla kolesterolün vücuttan atılması yoluyla sağlar. Epidemiyolojik çalışmalar ve rastgele seçimli testler, kandaki HDL-C seviyesi ile KVH mortalitesi arasında ters orantılı bir bağ olduğunu kuşku bırakmayacak şekilde kanıtlamıştır (280). HDL fonksiyonunun merkezinde ise ateroskleroz patolojisi yer alır. Makrofaj ile kolestrol atımı ve RCT'nin teşviki, anti-inflamatuar, anti-trombotik, anti-apoptotik, pro-fibrinolitik ve anti-oksidatif özellikleri sayesinde HDL, ateroskleroza karşı koruyucu etkiye sahiptir (280). Ayrıca, kandaki bazı toksinlere bağlandığı için, HDL irsî bağışıklık sisteminin de bir parçasıdır (316).

HDL, yapısı ve bileşimi değişince aterosklerozdan koruyucu özelliklerini yitirdiği gibi, patolojik fonksiyonlar da kazanmaktadır. Zira disfonksiyonun karakteristik özellikleri arasında PON1 ve apoA-1 gibi bileşenlerde azalma ve aktivite düşüklüğü bulunur. Disfonksiyonel HDL, oksidize fosfolipit ve lizofosfolipitler yanında, SAA ve seruloplasmin gibi pro-inflamatuar proteinlerde içermektedir. Bazı sitokinlerin de devreye girmesiyle, disfonksiyonel HDL pro-inflamatuar bir faktöre dönüşür ve

böylece bir fasit daire meydana gelmiş olur (280). HDL-C düzeyleri tekrarlayan iskemik inme riski ile ters orantılı olsa da (316), farklı çalışmalar dolaşımdaki HDL-C konsantrasyonunun HDL partiküllerinin işlevselliğini yansıtmadığı için kardiyovasküler risk için iyi bir belirteç olmadığını göstermektedir (317, 318). Sadece birkaç çalışma akut koşullar altında lipoprotein düzeylerine değinmiştir. Lehmann ve arkadaşları ilk 24 saate kadar akut serebral enfarktüs hastalarında (n = 121) kontrollere (n = 96) göre HDL-C düzeylerinde azalma bildirilmiştir (319). Ortiz-Munoz ve arkadaşlarının akut inmeli hastalarda, HDL'lerin işlevsiz olduğunu ve kan beyin bariyeri için potansiyel olarak daha az koruyucu olduğunu göstermek amacıyla yaptıkları bir çalışmada HDL partikül boyutunun inme komplikasyonu için bir marker olabilmesi bakımından anlamlı bulmuş ancak bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu ve akut inmede fonksiyonel HDL'ler ile tedavinin araştırılması gerektiğini bildirmişlerdir (320).

3. MATERYAL VE METOD

3.1 Çalışmaya Alınan Olgu ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi

Bu çalışma Nisan 2020 ile Eylül 2020 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Acil Servis Kliniği'ne akut iskemik inme ile ilk 24 saatte başvuran ve Nöroloji Kliniği'nde yatarak tedavi görmekte olan, 18-80 yaş aralığında inme ile ayırıcı tanı oluşturabilecek intraserebral hemoraji, tümör, demyelinizan hastalık, intraserebral parankimal ya da meningeal enfeksiyon bulguları olmayan 100 gönüllü hasta ve Nöroloji Polikliniği'ne başvuran 18-80 yaş aralığında, iskemik inme, intraserebral hemoraji, tümör, demiyelinizan hastalık, intraserebral parankimal ya da meningeal enfeksiyon bulguları olmayan 50 gönüllü kontrol grubu katılımcının yazılı onamları alınarak gerçekleştirildi. Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 16.04.2020 tarihli E1-20 No'lu oturumun 380 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Akut iskemik inme geçiren hastaların demografik özelliklerini belirlemek için; hikaye ve özgeçmişlerinden edinilen bilgiler doğrultusunda yaş, cinsiyet, ırk, kullanılan ilaçlar, kronik hastalıkları (hipertansiyon, kardiyovasküler sistem hastalıkları, diyabet, dislipidemi, kanser, geçirilmiş inme), sigara ve alkol kullanımı, iskemik inme tipi, geçirilmiş inme hikayesi veya sekelinin olup olmadığı gibi demografik bilgiler veri formlarına kaydedildi. Hastaların klinik değerlendirilmelerinde; her bir hastada yatış/taburculuk NIHSS Skoru (National Institues Of Healt Stroke Scale Scores) ile inmenin klinik şiddeti ve taburculukta Modifiye Rankin Ölçeği (mRS) kullanılarak erken dönem özürlülükleri tespit edildi. Hastaların tümünün kranyel MRG'nda DWI sekansında enfarkt volümü hesaplandı. Enfarkt volümü hesaplamak için AW Volume Share 7 iş istasyonu kullanılarak DWI kesitlerde Free hand ROI aracı ile enfarktın olduğu her kesitte enfarkta ait alan hesaplaması yapıldı, her kesitten elde edilen bu alan bilgisi toplandı ve ardından kesit kalınlığı olan 5 mm ile interslice gap olan 1 mm'nin toplamı (6 mm) ile çarpılarak hacim bilgisi oluşturuldu.

3.1.1 Araştırmaya dahil olacak hasta, gönüllü sayısı, bunların niteliği ve seçim

Araştırmaya Nöroloji Kliniğinde takipli akut iskemik inme tanısı almış 100 hasta ve Nöroloji Polikliniğine başvuran 50 kontrol grubu katılımcı dahil edildi. Hasta ve kontrol grubu katılımcılar çalışmanın amacı ve yapılacak işlem hakkında bilgilendirildi. Yazılı onamları alındı. Yazılı onam veremeyen hastaların birinci derecede hamileri bilgilendirilerek onayları alındı. İlgili parametrelerin iskemik inme patofizyolojisinde rolü olabileceği gerekçesiyle iskemik inme hastalarında yapılmasına karar verildi ve bu parametrelerde değişikliğe sebep olabilecek diğer hastalıkları olanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.1.2 Araştırmaya dahil olma, araştırmaya almama ve araştırmadan çekilme kriterleri

Hasta grubu için araştırmaya alma ölçütü olarak, akut iskemik inme tanısı alan ve Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde takibe alınan 18-80 yaş arası, çalışmaya katılmayı kendisi veya birinci derece hamisi tarafından kabul etmiş olma kriterleri gözetildi. Nisan 2020 Eylül 2020 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne 100 akut iskemik inme geçiren hastalar çalışma kapsamına alındı.

Hasta grubu için araştırmadan dışlama ölçütü olarak, 18 yaşından küçük, 80 yaşından büyük olan, serebral hemoraji, malignite, demiyelinizan hastalık, enfektif hastalık öyküsü olan ve kendi ya da birinci derece hamisi tarafından araştırmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubu olarak, Nöroloji polikliniği'ne başvuran 18-80 yaş arası, araştırmaya katılmayı kabul eden, serebral iskemi, hemoraji, malignite, demiyelinizan hastalık, enfektif hastalık öyküsü olmayan kişiler dahil edildi. Bu kriterleri karşılamayanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubu bireyler araştırmadan herhangi bir dönemde çekilme hakkına sahipti.

3.2 Örneklerin Hazırlanması ve Ölçümler

Araştırmaya dâhil edilen hasta ve kontrol grubundan heparinize edilmiş vakumlu tüpe 5 ml kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri en kısa zamanda biyokimya laboratuvarında bulunan Hettich marka santrifüj cihazında 1300xgde hızda 10 dakika

santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Plazma örnekleri -80ºC derin dondurucuda saklanarak ölçüm zamanına kadar muhafaza edildi. Disfonksiyonel HDL ölçümü Haraguchi ve ark. tarafından tanımlanan yöntemle myeloperoksidaz/paraoksonaz (MPO/PON) oranının HDL'nin fonksiyon bozukluğunu tespit etme prensibine dayanılarak yapıldı (321). PON ölçümü, substrat olarak kullanılan paraoksonun enzimatik hidrolizi sonucu oluşan 4-nitrofenolün spektrofotometrik olarak 412 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına göre gerçekleştirildi. Bazal PON aktivite ölçümü için 50 mikrolitre serum 2 milimol/litre paraokson (O,O-dietil-O-p-nitrofenil fosfat. Sigma kimyasal, St.lois, Mo., USA), 1 mililitre Tris-HCL (Tris(hidroksimetil) amino metan) tamponuna (100 milimol/litre, Ph:8) ilave edildi. 25C 412 nanometrede spektrofotometrik olarak 4-nitrofenol oluşumunun ölçülmesiyle paraokson hidroliz oranları değerlendirildi. PON enzim aktivitesi molar ekstinsiyon katsayısı olarak 17, 1000 M-1 cm kullanıldı. Mililitre serum başına dakikada oluşacak 1 nanometre 4-nitrofenol PON miktarı ünite olarak kabul edildi. MPO ölçümü için örnekler alındıktan sonra pıhtılaşmanın tamamlanması amacıyla 30 dakika beklenip, takiben 1300xgde 10 dakika santrifüj edildi. Örnekler analize kadar – 80 C'de eppendorf tüplerinde muhafaza edildi. MPO düzeylerinin ölçümü, ticari olarak mevcut olan İnsan MPO ELISA kitleri (Cayman Chemical, Michigan, ABD) kullanılarak yapıldı. İnsan MPO ELISA kiti (Item no:501410) için örneklerin analizindeki tespit aralığı 0,2-10 ng/mL ve sensitivitesi 0,2 ng/mL olarak belirtilmiştir (322). Kit için çalışma içi ve çalışmalar arası CV (coefficient of variation, varyasyon katsayısı) sırasıyla %3,83 ve %8,13 olarak belirtilmiştir (321). İlk basamakta MPO ile kaplanmış kuyular, dilüe edilmiş hasta örnekleri ile inkübe edildi. İkinci aşamada anti-human IgG ile etkilenmiş enzim kullanılırak tekrar inkübasyon gerçekleştirildi. Enzimatik reaksiyon sonucu bir renk oluşumu sağlanarak oluşan bu rengin yoğunluğu MPO'ya karşı oluşturulan antikor konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak ölçeklendirildi. LOOH, ksinelol turuncusu yöntemiyle ölçüldü. Yöntem Jiang ve ark. tarafından tarif edilen asidik ortam içerisinde Fe+2'nin (Ferrözsülfat) LOHH ile Fe+3 (ferrik polimaltoz) 'a oksidize olması ilkesine göre uygulandı (323). Oluşan Fe+3, ksinelol turuncusu (o-cresosulfonephtalein-ksinelol 3,30-bismethylimino-diasetik asit; XOF) ile kompleks oluşturarak, 550-570 nm'de maksimum absorbans veren mor bir boya ile spektrofotometrik olarak ölçüldü. Spektrofotometrik ölçümlerde Roche marka Cobas C 501 model otomatik analizör kullanıldı.

3.3 Kullanılan Cihazlar

- Santrifüj (Hettich® Universal 30 RF)
- Derin dondurucu (New Brunswick Scientifi®. C54285 model)
- Otomatik Biyokimya Analizörü (Abbott Aeroset®. USA)
- Deiyonize Su Cihazı (EASypure RF®)
- Pipetler (0.5-2 µl. 0.5-100 µl. 50-200 µl. 200-1000 µl. 1-5 ml) (Gilson)

3.4 İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPPS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanıldı. Çalışmada kategorik ve sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, medyan, minimum-maksimum değerler, sayı ve yüzdelik dilim) verildi. Ayrıca parametrik testlerin ön şartlarından varyansların homojenliği "Levene" testi ile kontrol edildi. Normallik varsayımına ise "Shapiro-Wilk" testi ile bakıldı. İki grup arasındaki farklılıklar değerlendirilmek istendiğinde parametrik test ön şartlarını sağladığı durumda "Student's t Test"; sağlamadığında ise "Mann Whitney–U testi" kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Fisher's Exact Test ve Pearson Ki Kare testi ile analiz edildi. Sürekli iki değişken arasındaki ilişki Pearson Korelasyon Katsayısı ile parametrik test ön şartlarını sağlamadığı durumda ise Spearman Korelasyon Katsayısı ile değerlendirildi. Bağımlı değişkenin iki düzeyli olduğu durumlarda lojistik regresyon analizi kullanıldı. Bir testin performansı, testin tanısal yeterliliği ya da olguları doğru olarak alt gruplara (sağlıklı/hasta vb.) ayırabilme kapasitesi ile tanımlanabilir. Hasta ve sağlıklı bireylerin ölçüm parametrelerine göre kesim puanları ROC analizi ile değerlendirildi. AUC Değeri, Duyarlılık, Seçicilik değerleri hesaplandı. $p<0,05$ düzeyi istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırmaya 100 hasta ve 50 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların–%57'si kadın (n:57) %48'i (n:48) erkek; kontrol grubunun ise %52'si kadın (n:26), %48'i erkekti (n:24). Yaş ortalaması hasta grubunda 66,31±11,947, kontrol grubunda64,9±6,11 idi. Cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları gruplar arasında benzerdi (p=0,561; p=0,121, sırasıyla) (Tablo 2).

Tablo 2: Yaş ile Cinsiyete göre Hasta ve Kontrol Gruplarının Değerlendirilmesi

		Kontrol (n=50) Mean± SD [Medyan (Min.-Max.)]	Hasta (n=100) Mean± SD [Medyan (Min.-Max.)]	(p)
Yaş		64,9±6,11 [63,00 (60-80)]	66,31±11,947 [68,00 (30-92)]	0,121[1]
Cinsiyet	Kadın	26 (52%)	57 (57%)	0,561 [2]
	Erkek	24 (48%)	43 (48%)	

*p<0,05 [1] Man Whitney U Testi [2] Pearson Ki Kare Testi

Hastalara ait demograf veriler Tablo 3 ile özetlenmiştir.

Tablo 3: Hasta grubununun klinik karakteristikleri

		n (%)
Hipertansiyon	Yok	18 (18%)
	Var	82 (82%)
KVS Hastalıkları	Yok	72 (72%)
	Var	28 (28%)
Diyabet	Yok	66 (66%)
	Var	34 34%)
Dislipidemi	Yok	54 (54%)
	Var	46 (46%)
Kanser	Yok	98 (98%)
	Var	2 (2%)
İnme	Yok	84 (84%)
	Var	16 (16%)
Operasyon Travma	Yok	68 (68%)
	Var	32 (32%)
Sigara	Yok	54 (54%)
	Var	46 (46%)
Alkol	Yok	99 (99%)
	Var	1 (1%)
Anti-hipertansif İlaç Kullanım	Yok	23 (23%)
	Var	77 (77%)
Anti-diyabetik İlaç Kullanım	Yok	66 (66%)
	Var	34 (34%)
Anti-lipidemik İlaç Kullanımı	Yok	88 (88%)

	Var	12 (12%)
Anti-agregan Anti-koagulan İlaç Kullanımı	Yok	47 (47%)
	Var	53 (53%)
Kardiyoembolik inme	Yok	87 (87%)
	Var	13 (13%)
Aterosklerotik inme	Yok	13 (13%)
	Var	87 (87%)
Küçük Damar Hastalıklarına Bağlı İnme	Yok	100 (100%)
	Var	0 (0%)

Hasta grubunda geliş NIHSS, taburculuk NIHSS ve taburculuk mRS skorları değerlendirildi ve enfarkt volümü hesaplandı. Geliş NIHSS, taburculuk NIHSS, taburculuk mRS, enfarkt volümü (ROI(cm^3) için mean± SD [Medyan (Min.-Max.)] hesaplandı. NIHSS skorları 5 kategoride incelenmiş olup NIHSS skoru; 0-5 arası olanlar minör, 5-15 arası olanlar orta, 15-20 arası olanlar ağır, 20-42 arası olanlar çok ağır, >42 olanlar exitus olarak kabul edildi. Taburculuk mRS skorları 5 grupta incelenmiş olup; 0-1 arası olanlar iyi, 2-3 arası olanlar orta, 4-5 arası olanlar kötü, 5 ve üzeri olanlar exitus olarak kabul edildi. Veriler Tablo 4 ile gösterilmiştir.

Tablo 4: Hasta Grubunda enfarkt volümü, geliş NIHSS, taburculuk NIHSS ve taburculuk mRS için değerler (n=100)

	Hasta (n=100) Mean± SD [Medyan (Min.-Max.)]		n (%)
Enfark Volümü (ROI(cm^3))	155,27±303,16 [45,85 (1,72-2001,03)]		
Geliş NIHSS	7,06±5,24 [6,00 (1-23)]	0-5 Minör	47 (47%)
		5-15 Orta	43 (43%)
		15-20 Ağır	8 (8%)
		20-42 Çok Ağır	2 (2%)
Taburculuk NIHSS	6,44±4,43 [5,50 (0-23)]	0-5 Minör	47 (47%)
		5-15 Orta	46 (46%)
		20-42 Çok Ağır	3 (3%)
		Exitus	4 (4%)
Taburculuk MRS	2,38±1,20 [2,00 (0-5)]	0-1 İyi	24 (24%)
		2-3 Orta	46 (46%)
		4-5 Kötü	26 (26%)
		Exitus	4 (4%)

Hasta ve kontrol grubunda serum TC, HDL, LDL, TG, PON, LOOH, MPO ve MPO/PON değerleri ölçüldü ve karşılaştırıldı. TG hariç ölçülen diğer parametreler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi. TC, LDL, LOOH, MPO seviyeleri ve MPO/PON oranı sağlıklı kontrollerde hasta grubuna göre daha düşük iken; HDL ve PON hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu TG

düzeyi her nekadar inmeli hastalarda yüksek bulunmuş olsa da istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (Tablo 5).

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunda lipid, PON, MPO, LOOH, MPO/PON parametreleri (mg/dl)

	Kontrol (n=50) Mean± SD [Medyan (Min.-Max.)]	Hasta (n=100) Mean± SD [Medyan (Min.-Max.)]	p değeri
TC	152,32±36,51 [163,00 (63,00-214,00)]	176,33±39,55 [170,00 (94,00-300,00)]	**0,007 [1]****
HDL	43,94±19,04 [43,50 (9,00-95,00)]	37,75±11,86 [35,00 (19,00-106,00)]	**0,020 [1]***
LDL	85,32±29,07 [89,00 (15,00-145,00)]	112,52±36,96 [109,00 (21,00-222,00)]	**0,001 [1]****
TG	120,08±53,29 [106,00 (50,00-327,00)]	156,66±101,99 [118,00 (54,00-555,00)]	0,060
PON	295,51±141,77 [271,26 (74,15-558,28)]	237,78±124,06 [209,33 (26,82-471,49)]	**0,014 [1]***
LOOH	4,67±2,22 [4,01 (2,28-16,92)]	8,03±4,93 [6,14 (2,66-24,53)]	**0,001 [1]****
MPO	43,16±32,69 [34,94 (6,52-184,55)]	96,28±66,94 [76,49 (28,79-312,40)]	**0,001 [1]****
MPO/PON	0,19±0,19 [0,13 (0,04-1,05)]	0,61±0,71 [0,35 (0,09-4,71)]	**0,001 [1]****

**p<0,01
*p<0,05
[1] Man Whitney U Testi

Serum TC, HDL, LDL, TG, PON, LOOH, MPO, MPO/PON düzeyleri ile geliş NIHSS, taburculuk NIHSS, taburculuk MRS ve enfarkt volümü (ROI(cm^3) arasında ilişki olup olmadığı korelasyon analizleri ile araştırıldı. PON ile geliş NIHSS arasında ve LOOH ile taburculuk mRS arasında negatif yönlü zayıf ilişki tespit edildi (sırasıyla r=-0,204 p<0,05; r=-0,244 p<0,05). Enfarkt volümü ile TG düzeyleri negatif korele, MPO/PON oranı pozitif korele idi (sırasıyla r=-0,226 p<0,05; r=0,204 p<0,05) (Tablo 6).

Tablo 6: İnme şiddeti, erken özürlülük ve enfarkt volümü ile lipid profili, PON, LOOH, MPO, MPO/PON arasındaki korelasyon

		Geliş NIHSS	Taburculuk NIHSS	Taburculuk mRS	ROI(cm^3)
TC	r	0,016	0,006	-0,013	-0,196
	p	0,872	0,954	0,896	0,051
HDL	r	-0,029	-0,052	-0,024	-0,090
	p	0,771	0,608	0,816	0,376
LDL	r	0,075	0,045	0,059	-0,114
	p	0,456	0,655	0,563	0,259
TG	r	-0,051	0,026	-0,049	**-0,226***
	p	0,614	0,799	0,630	**0,024**

PON	r	**-0,204***	-0,150	-0,093	-0,194
	p	**0,042**	0,137	0,359	0,054
LOOH	r	-0,195	-0,170	**-0,244***	-0,111
	p	0,051	0,090	**0,015**	0,273
MPO	r	0,011	-0,041	-0,020	0,108
	p	0,912	0,682	0,845	0,285
MPO/PON	r	0,100	0,032	0,008	**0,204***
	p	0,324	0,749	0,933	**0,042**

*p<0,05
**p<0,01
[1] Spearman Korelasyon Katsayısı

İnme şiddetine (NIHSS skoru 6 ve üzeri) ve erken özürlülüğe (mRS skoru 2 ve üzeri) tesir edebilecek faktörleri ortaya koymak için yapılan lojistik regresyon analizleri lipid profili, LOOH, PON, MPO, MPO/PON için istatistiksel anlamlılık göstermezken, inme şiddeti için hipertansiyon (OR=3,287, 95% CI=1,080-10,009, p =0,036) ve diyabet varlığı (OR=0,292, 95% CI=0,089-0,962, p =0,043), HbA1c seviyeleri (OR=1,487, 95% CI=1,096-2,019, p =0,011); erken özürlülük içinse diyabet varlığı (OR=0,011, 95% CI=0,000-0,893, p =0,044), HbA1c seviyeleri (OR=5,059, 95% CI=1,222-20,939, p =0,025), enfarkt volümü (OR=1,027, 95% CI=1,008-1,047, p =0,005) ve geliş NIHSS skoru (OR=21,646, 95% CI=3,113-150,524, p =0,002) bağımsız risk faktörü olarak tespit edildi (Tablo 7).

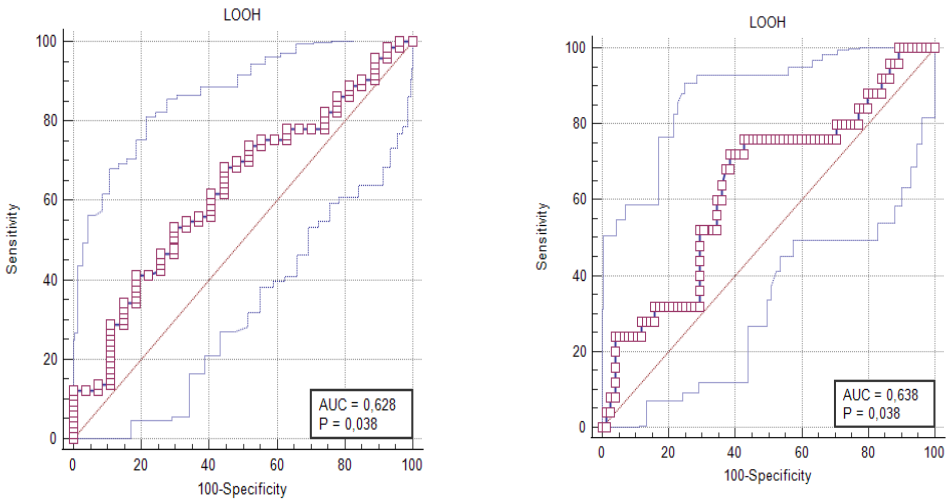
Tablo 7: İnme şiddeti ve erken özürlülüğü predikte etmede muhtemel faktörler için lojistik regresyon analizi

	İnme şiddeti (NIHSS>6)			Özürlülük (mRS>2)		
	Odds ratio	%95 CI	p	Odds ratio	%95 CI	p
HT	3,287	1,080-10,009	**0,036 ***			
DM	0,292	0,089-0,962	**0,043 ***	0,011	0,000-0,893	**0,044 ***
HbA1c	1,487	1,096-2,019	**0,011 ***	5,059	1,222-20,939	**0,025 ***
ROI(cm^3)				1,027	1,008-1,047	**0,005 ****
NIHSS				21,646	3,113-150,524	**0,002 ****
-2 Log likelihood= 120,620 Cox & Snell R Square=0,159 Nagelkerke R Square=0,213 χ^2= 17,369				-2 Log likelihood= 21,008 Cox & Snell R Square=0,616 Nagelkerke R Square=0,894 χ^2= 95,644		

**p<0,01 *p<0,05

Lipid profili, PON, MPO, LOOH düzeyleri ve PON/MPO oranının inme şiddeti ve erken özürlülüğü predikte etmede sensitivite ve spesifitesini ortaya koymak için yapılan ROC eğrisi analizleri sadece LOOH için istatistiksel anlamlılık ortaya koydu. Erken özürlülük için mRS skorunda kesim noktası 2 kabul edildiğinde LOOH, %68,49 duyarlılık ve %55,56 seçicilik ile (p=0,0375); mRS skorunda kesim noktası

4 kabul edildiğinde %76,00 duyarlılık ve %57,33 seçicilik ile (p=0,0377) özürlülüğü predikte edebilmektedir (Şekil 15).



Şekil 15: mRS≥2 (solda) ve mRS≥4 (sağda) için LOOH'in ROC eğrisi analizi

Tablo 8: mRS≥2 (solda) ve mRS≥4 (sağda) için LOOH'in ROC eğrisi analizi

	mRS	Sınır değer	Sensitivite	95% CI	Spesifite	95% CI	ROC eğrisi altında kalan alan(AUC)	95% CI	p
LOOH	mRS≥2	7,22	68,49	56,6 - 78,9	55,56	35,3 - 74,5	0,628	0,526 - 0,723	0,0375
LOOH	mRS≥4	6,2	76,00	54,9 - 90,6	57,33	45,4 - 68,7	0,638	0,535-0,731	0,0377

5. SONUÇ VE ÇIKARIMLAR

1. Araştırmaya 100 hasta grubu ve 50 kontrol grubu dahil edildi. Dört hasta izlemde kaybedildi.
2. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun %57'si kadın (n:57) %48'i (n:48) erkek; kontrol grubunun ise %52'si kadın (n:26), %48'i erkekti (n:24).
3. Hasta grubunun yaş ortalaması 66,31±11,947, kontrol grubunun 54,00±14,926 olarak saptandı.
4. Hasta grubunda geliş NIHSS, taburculuk NIHSS ve taburculuk mRS skorları değerlendirildi. Geliş NIHSS ölçeğinde Minör grupta %47, Orta grupta %43, Ağır grupta %8, Çok ağır grupta %2 hasta; taburculuk NIHSS skorunda Minör grupta %47, orta grupta %46, çok ağır grupta %3, exitus gruplarında %4 hasta; tabruculuk mRSölçeğinde İyi grupta %24, orta grupta %46, kötü grupta %26, Exitus grubunda %4 hasta olduğu tespit edildi.
5. Geliş NIHSS skorunun ortalaması 7,06 medyanı ise 6 olarak; Taburculuk NIHSS skorunun da ortalaması 6,44 medyanı ise 5,5 olarak; Taburculuk MRS skorunun da ortalaması 2,38 medyanı ise 2 olarak bulundu. Enfark Volümü (ROI(CM2)) ölçümü de ortalaması 155,27 medyanı 45,85 olduğu tespit edildi.
6. Hastaların demografik özellikleri dahilinde %82'sinde hipertansiyon, %28'inde KVS hastalıkları, %34'ünde diyabet, %46'sında dislipidemi, %2'sinden kanser, %16'sında inme, %32'sinde operasyon ve travma, %46'sında sigara, %1'inde alkol kullanımı vardı. Hastaların ilaç kullanımları bilgileri dahilinde %77'sindde anti-hipertansif, %34'ünde anti-diyabetik, %12'sinde anti-lipidemik ve %53'ünde anti- agregan&anti-koagulan ilaç kullanımı tespit edildi.
7. İnme tipleri içerisinde %87'sinde aterosklerotik inme, %13'ünde kardiyoembolik inme ve %1'inde diğer hastalıklara bağlı inme tespit edildi.
8. İnme değiştirilebilir risk faktörlerinden lipid profili incelendiğinde sağlıklı kontrollere kıyasla inmeli hastalarda TC ve LDL düzeyleri yüksek, HDL düzeyleri ise düşük bulundu. TG seviyeleri de inmeli hastalarda artmış bulunsa da istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

9. İnme patofizyolojisinde bahsi sıkça geçen ve üzerine araştırmalar hala devam etmekte olan LOOH seviyeleri ve MPO aktivitesinde inmeli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı artış, PON aktivitesinde ise azalma tespit edildi. Dolaylı olarak HDL'nin fonksiyonel-disfonksiyonel olma durumunu bize yansıtan MPO/PON oranı da keza inmeli hastalarda anlamlı olarak artmış, yani HDL disfonksiyonel hale gelmişti.
10. Lipid profili ve oksidatif status parametrelerinin inme şiddeti, disabilite ve enfarkt volümü ile ilişkisine bakıldığında korelasyon analizleri TG seviyeleri ile enfarkt volümünün enteresan olarak negatif korele olduğunu ortaya koydu. Yine, PON aktivitesi ile inme şiddeti ve LOOH düzeyi ile disabilite negatif korelasyon gösterdi. Disfonkiyonel HDL'nin dolaylı belirteci olan MPO/PON oranı ile enfarkt volümü arasında pozitif korelasyon vardı.
11. Lojistik regresyon analizleri HT ve DM varlığının ve HbA1C yüksekliğinin inme şiddetinin prediktörü olabileceğini; DM varlığı, HbA1C yüksekliği, enfarkt volümü ve yüksek NIHSS skorunun ise disabilite için prediktör faktörler olabileceğinin ortaya koydu.
12. İnme şiddetini ve disabiliteyi tayin etmede lipid profili ve oksidatif status parametreleri için ROC eğrisi analizi yapıldığında sadece LOOH'ın disabilite ilişkisinde sınır değer belirlemede anlamlı olduğu gösterildi. Ancak sentitivitesi ve spesifitesi düşüktü.

6. TARTIŞMA

İnme, beynin belirli bir bölgesine kan akımının gidememesi sonucu ortaya çıkan, o bölgedeki beyin dokusunun ölmesi ve kalıcı fonksiyon kaybına neden olan akut bir durumdur ve dünyada önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir (324).

İnmede değiştirilebilir risk faktörleri son derece önemlidir çünkü bu faktörleri azaltmayı amaçlayan müdahale stratejileri daha sonra inme riskini azaltabilir. Risk faktörlerinin erken belirlenmesi ve önlenmesi zorunludur (325,326). Hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi ve sigara gibi inmeye neden olan birçok geleneksel risk faktörünün rolü iyi bilinmektedir (327). Yeni risk faktörlerinin araştırılması, aktif bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir. Çalışmaya dahil edilen akut inme tanılı 100 hastanın demografik verileri dahilinde %82'sinde hipertansiyon, %28'inde KVS hastalıkları, %34'ünde diyabet, %46'sında dislipidemi, %2'sinden kanser, %16'sında inme, %32'sinde operasyon ve travma, %46'sında sigara, %1'inde alkol kullanımı vardı. Çalışmamızda da önceden yapılan çalışmalara benzer şekilde inme hastalarında en sık risk faktörü ilk sırada hipertansiyon (%46), ikinci ve üçüncü sıklıkla sigara içmek (%45.3) ve dislipidemi (%32.7) olduğu gösterildi.

Akut inmenin %80-85'ini oluşturan iskemik inmelerin en sık üç nedeni, aterotromboz, embolizm ve hipoperfüzyondur (328,329). İskemik inmenin diğer nedenlerinden bazıları vaskülit, arteryel diseksiyon ve venöz trombozdur. Kardiyoembolik inmelerin yaklaşık yarısında neden atriyal fibrilasyondur (330). Çalışmamızda etiyopatogenetik olarak inme tipi sınıflandırılmasında TOAST sınıflaması göz önüne alınmış ve inme tipleri içerisinde ilk sırada (%87) aterosklerotik inme, ikinci sırada (%13) kardiyoembolik, üçüncü sırada ise diğer nedenlere bağlı inme (%1) olduğu tespit edilmiştir.

Ateroskleroz gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde erken ölümlerin başlıca nedeni olup bu riski arttıran önlenebilir pek çok risk faktörü içinde en önemlisi dislipidemidir (328,329). Dislipidemi ateroskleroz patogenezindeki temel faktör olup çok toplumda çok sık görülmesine rağmen birçok kişide asemptomatik seyreder. Araştırmalar bize Avrupa ve Kuzey Amerika'daki her iki yetişkinden birisinin

dislipidemik olduğunu göstermektedir (331,332). Ülkemizde yapılan saha çalışmalarında ise erişkin nüfusun yaklaşık %80'inde dislipideminin bulunduğu görülmüştür (333). Mevcut literatür ışığında çalışmamıza dahil edilen hasta grubunun %46'nde (n:46) dislipidemi mevcuttu. Ayrıca hasta grubunda TC, LDL, değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi.–Serum TG hariç diğer bulgular hasta grubunda daha yüksekti. Serum HDL düzeyi ise hasta gurbunda kontrol grubuna göre daha düşük seviyedeydi. Dislipidemili hastalarda serebral kan akımının inmenin başlamasından iki veya daha fazla yıl önce aortokraniyel damarların aterosklerozunun varlığı ile önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (334,335). Yapılan çok merkezli bir çalışmada yüksek kolesterol ve TG seviyelerinin, küçük serebrovasküler damarlarda vazomotor aktiviteyi bozarak daha büyük serebral damarlarda ise aterogenezi indükleyerek serebral perfüzyonu azalttığı gösterilmiştir (336). Çalışmamızda serum TG seviyeleri ile enfarkt volümü arasında negatif yönlü zayıf ilişki olduğu gösterilmiştir ((r=0,246 p<0,05). Serum TG artışı ile enfarkt volüm azalışı arasında bağımsız bir korelasyon olduğu düşünülmüştür. Bu açıdan benzer bir çalışma Pikija ve ark. tarafından (337) 121 akut inmeli hastada objektif biyobelirteç olarak enfarktüs hacmi ile hastaneye yatıştan sonraki ilk 24 saat içinde alınan açlık serum TG düzeyi arasındaki ilişki araştırılmış ve açlık serum TG seviyeleri ile daha düşük enfarktüs volümü arasında bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bulgularımız klinik sonuçlara dayanan (338,339) raporları tamamlayıcı ve onlarla uyumlu niteliktedir.

MPO sentezi kemik iliğinde miyeloid farklılaşması sırasında meydana gelir ve granülositlerin içinde dolaşıma girmesinden önce tamamlanır. Enzim, nötrofillerin ve monositlerin primer granüllerinde depolanır ve lökosit aktivasyonu ve degranülasyona kadar serbest bırakılmaz (340,341). MPO, antimikrobiyal aktiviteyle serbest radikaller ve yayılabilir oksidanlar oluşturur ve inflamasyon bölgelerinde aterosklerotik lezyonlar dahil ana dokuların oksidatif hasarını destekler (342,343). İnflamasyon, başlangıçtaki lipid birikiminden plak yırtılması ve trombotik komplikasyonlara kadar, aterosklerotik olayın tüm evrelerinde rol almaktadır. Kararsız anginalı hastalarda lökosit aktivasyonu ve degranülasyonu olduğu ve tromboze plaklarda fissür içine aşırı monosit ve nötrofil infiltrasyonu bulunduğu saptanmıştır (344-347). İmmünohistokimyasal çalışmalar insan aterosklerotik lezyonlarında MPO varlığını , kütle spektrometrisi çalışmaları ise MPO tarafından

oluşturulan oksidasyon ürünlerinin insan ateromunda ve hastalıklı arteryal dokudaki LDL'de arttığını ortaya koymuştur (342, 348-353). MPO, kolesterol birikimine ve köpük hücre oluşumuna yol açan in vivo LDL oksidasyonunun enzimatik bir katalisti olarak görülmektedir (34,35). Bu süreçte bir dizi oksidan oluşturur ve ateroskleroz gelişimi sırasında meydana geldiği bilinen lipid peroksidasyonunu tetikler, protein nitrasyonunu destekler ve çapraz bağlama işlemlerini başlatır (342,350,354). İnflamatuar süreç, serebral iskemi patofizyolojisi ve serebrovasküler hastalık etyolojisinde temel rol alır. Lipid peroksidasyon ürünlerinin anlamlı artışı ya da plazmadaki bazı antioksidanların anlamlı azalışı inme hastalarında rapor edilmiştir ve inmede oksidatif stresin varlığı bu belirtilerle değerlendirilmiştir (355). Akut iskemik inmede Cojocaru ve ark. (356) yaptığı çalışmada ilk 24 saatte bakılan MPO düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş ve tanısal amaçla kullanılabileceği belirtilmiştir. Bu gözlem, miyokard enfarktüsü olanlar da dahil olmak üzere bütün hastalarda bir hafta içerisinde MPO'nun başlangıç düzeylerine döndüğünü gösteren Biasucci ve ekibinin elde ettiği verilere uygun olduğu kanısına varılmıştır (357). Çalışmamızda akut inmeli 100 hasta ve 50 kontrol grubunda serum MPO aktivitesi ölçülmüş ve hasta grubunda MPO aktivitesi (96,28±66,94), kontrol grubuna (43,16±32,69) göre daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,01$). Bu sonuçlar inflamatuar bir sürecin indükleyicisi olarak görülen serebral perfüzyon bozukluğu olarak tanımlanan akut inmede MPO'nun patolojik işlevini ortaya koyan çalışmalarla uyumludur.

Deneysel çalışmalardan elde edilen kapsamlı kanıtlarda inme patogenezinde serbest radikal oluşumu ve oksidatif hasarın rolü desteklenmektedir. Hidroksil radikallerinin ve diğer ROS türlerinin saldırısı, lipid peroksidasyonuna yol açmak suretiyle nöron zarları gibi yüksek oranda çoklu doymamış yağ asidi içeren yapıları lipid peroksidasyonuna karşı savunmasız hale getirerek (358,359) plazma ve mitokondriyal zarlarda geri dönüşü olmayan hasarlara yol açar (360). Çalışmamızda, iskemik inmeli hastalarda lipid peroksidasyonunun bir indeksi olarak lipid hidroperoksidölçümü yapıldı. Serum LOOH değerlendirilmesi hasta grubunda (8,03±4,93) kontrol grubuna göre (4,67±2,22) daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,01$).

Koroner aterosklerozda plak destabilizasyonuna yol açarak akut koroner sendromların meydana gelmesinde önemli rol oynayan oksidatif stres ve inflamasyon akut serebral iskemide de benzer şekilde sürece dahil olur (361,362). Vücutta birçok

önemli fonksiyonu bulunan HDL taneciklerinin disfonksiyonel hale gelmesinde KVS hastalıklarında ortaya konduğu şekliyle akut faz reaksiyonu vasküler inflamasyan ve oksidatif stresin rol oynadığı düşünülmektedir (363). PON 1 fonksiyonel HDL yapısında aktif halde bulunan anti-oksidatif bir enzimdir. PON1, oksidize düşük yoğunluklu lipoprotein (ox-LDL) ve MDA gibi lipit ve lipoproteinlerin oluşumunu baskılar (364). Kolesterol ve proteinlerin taşınması gibi birçok işlevini yerine getirmekte olan HDL parçacıkları "fonksiyonel" kabul edilirken, aksi hali "disfonksiyonel" olarak adlandırılmaktadır. Düşük HDL-C seviyeleri, KVS hastalıkları gelişimi ile ilişkilidir ve tekrarlayan serebral iskemik olayların bir riskini temsil eder (365). Sayısız çalışma, kantitatif yönlere ek olarak, HDL partiküllerinin kalitatif bileşiminin kronik ve akut patolojik durumlarda büyük önem taşıdığını ortaya koymuştur. Disfonksiyonun karakteristik özellikleri arasında PON1 ve apoA-1 gibi bileşenlerde azalma ve aktivite düşüklüğü bulunur ki bu bağlamda, HDL fonksiyonu, PON1 enzim aktivitesi ve eNOS ekspresyonu değerleri endotel disfonksiyonunun teşhisi yol gösterici olacaktır (366). Çalışmaya dahil edilen 100 akut inmeli hastada HDL antioksidan kapasitesi açısından PON serum düzeyini kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlendi ($p<0,01$). Hasta grubunda PON aktivitesi daha düşük (237,78±124,06) bulunurken kontrol grubunda bu değerin daha yüksek olduğu (295,51±141,77) gösterilmiştir. Ayrıca aterosklerotik sürece katkı sağlayarak inmede kötü prognostik göstergelerden olan MPO ve PON aktivitesinin birbirine oranına bakıldı. MPO/PON aktivitesinin hasta grubunda (0,61±0,71) kontrol grubuna (0,19±0,19) göre yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0,01$).

Oksidatif stres parametrelerinin birçok lokal ve sistemik hastalığın ortaya çıkması, ilerlemesi ve komplikasyonlarında etkili olduğu gösterildiğinden, oksidatif stres parametreleri üzerine bir dizi çalışma yapılmıştır. Akut iskemik inmeli hastalarda başvuru sırasında ölçülen oksidatif stres belirteçleri ile , başvuru klinik tablosunun ağırlığı ve inme şiddeti arasında ilişki olduğu bildirilmiştir(367-369) İnme hastalarında oksidan ve antioksidan seviyeleri geniş çapta araştırılmışsa da, bunların özellikle patogenezdeki rolü hala tartışmalıdır. Leinonen ve ark. immede düşük plazma antioksidan aktivitesi ile nörolojik dizabilite skoru ve MRG'de lezyon yükünü arasındaki ilişkiyi araştırmış ve tiyol seviyeleri ile NIHSS arasında önemli bir korelasyon bulmuşlardır (370). Çalışmamızda akut inmeli hastalarda PON-1

aktivitesindeki azalma ile geliş NIHSS ölçeğindeki artış arasında bağımsız korelasyon bulunmuştur.

PON1, HDL ile ilişkili ve 43-45 kDa'lık bir moleküler kütleye sahip olan bir ester hidrolaz olup esas olarak karaciğerde sentezlenir. LDL'nin oksidasyonuna ve lipit peroksitlerin ve bakteriyel endotoksinlerin oluşumuna karşı koruyucu bir rol oynar (371). Oksidatif stres altında lipid peroksidasyonu sadece LDL'de değil; HDL'deki lipidlerde de meydana gelmektedir. PON1'in hem LDL'yi, hem de HDL'yi oksidasyondan koruduğu bildirilmiştir (372). PON1'in HDL vasıtasıyla antioksidan etkiye katkıda bulunduğu ve HDL'nin inhibitör etkisinde, metal iyon şelasyonu ve/veya peroksidaz benzeri aktivite ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. HDL-PON1, uzun zincirli okside fosfolipidleri hidroliz edebilme yeteneğine sahiptir (373). HDL'nin LDL oksidasyonu üzerine koruyucu etkisinin öncelikle PON'dan kaynaklandığı düşünülmektedir. PON1'in, Cu+2'nin indüklediği lipoprotein oksidasyonunu in vitro olarak inhibe ettiği ve nonkompetetif PON1 inhibitörlerinin serbest radikal oluşumunu ve Cu+2'nin indüklediği HDL oksidasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, PON1'in makrofajlardan kolesterol çıkışını artırdığı da bildirilmiştir (374). Son yıllarda yapılan çalışmalarla, aterosklerozun patogenezinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Serumda bulunan LDL, oksidasyona maruz kalarak aterojenik şekli olan okside LDL formuna dönüşmekte ve okside ürünlerin makrofajlarda birikimiyle köpük hücreleri oluşmakta; böylelikle endotelyumda yağ çizgileri meydana gelmektedir. Son olarak da aterom plağı gelişmektedir. Bu proçesin, başlangıç aşamasında serum PON aktivitesinin koruyucu rol oynadığını ileri sürmüştür. Bu nedenle, LDL'nin oksidatif modifikasyonunun önlenmesi ateroskleroza karşı savunmada öncelikle gereklidir (372). PON1, sadece lipoproteinlerle ilişkili peroksidlerin (kolesteril linoleat hidroperoksidler) değil, aynı zamanda H_2O_2üzerine de etkilidir.H_2O_2 ateroskleroz oluşumu sırasında arteryal duvar hücreleri tarafından üretilen başlıca reaktif oksijen metabolitidir ve oksidatif stres sırasında daha potent radikallere dönüştürülerek LDL oksidasyonuna neden olur. HDL ile ilişkili PON1'in H_2O_2'yi hidroliz edebilme özelliği ateroskleroz sırasında oluşan oksidanların elimine edilmesinde önemli rol oynayabilir (372,375). Ayrıca, Tip 1 Diyabetes Mellitus'lu (376) ve kronik renal yetmezlikli hastalarda (377) PON1 aktivitelerinin düştüğü bildirilmiştir. PON-1'in yapısında veya serum seviyesindeki değişikliklerin serebrovasküler hastalıklar için de bir risk faktörü olabileceği

bildirilmiştir (378,379). Chawhan ve ark. (380) yaptığı bir çalışmada iskemik inme hastaları ve sağlıklı kişilerde yapılan ölçümlerde PON-1 serebrovasküler hastalıkta bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Benzer bir bulgu, Kim NS ve arkadaşlarının vaka-kontrol çalışmasında gözlenmiştir; iskemik inme ve yaş-cinsiyet uyumlu kontrol sağlıklı deneklerde PON1'in serum aktivitesini ve konsantrasyonunu değerlendirmişlerdir (381). Kontrol grubuna göre vakalarda serum PON1 aktivitesi ve konsantrasyonu düşük bulunmuştur. Ek olarak, PON1 aktivitesinin yaşla negatif korelasyon gösterdiğini, buna karşın inme grubunda HDL-C ile pozitif korelasyon gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Çalışmamızda da akut inmeli hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında yapılan değerlendirmede hasta popülasyonda PON-1'in istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi ($p<0,01$, $p<0,05$). Bir çalışmada 100 akut inmeli hastada inme risk faktörleri açısından serum PON-1 seviyesi, NIHSS skoru ve iskemik volüm hacmi karşılaştırılmış ve hasta ile kontrol grubu arsında PON-1 seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ve hasta grubunun serum PON-1 değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı seviyede düşme tespit edilmiştir ($p<0,001$) (382) . Aynı çalışmada NIHSS skoru ve enfarkt volümü ile PON-1 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Çalışmamızda PON-1 aktivitesi ile geliş NIHSS arasında ($r=0,204$ $p<0,05$) negatif yönlü zayıf ilişki olduğu gösterildi. Akut inmeli hastalarda PON-1 aktivitesindeki azalma ile geliş NIHSS ölçeğindeki artış arasında bağımsız korelasyon bulunmuştur.

İnmenin fizyopatolojisinde oksidatif stresin önemli bir rolü olup serbest oksijen radikallerin üretimini indükleyerek iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü oluşturmaktadır (383). Lipid peroksidasyonu da iskemi ve reperfüzyonun indüklediği nöronal hasar sürecinde rol oynayan mekanizmalardan biridir (384). Serebrovasküler olaylarda serebral kan akımının etkilenmesine bağlı olarak serbest oksijen radikallerinin gerek BOS sıvısında gerekse serumda arttığı bilinmektedir (385). TOS, AOPP ve LOOH, oksidan düzeylerini gösteren önemli parametrelerdir (385-388). LOOH, oksitlenmiş lipidlerin ilk yan ürünüdür ve serum düzeyinin belirlenmesi bu açıdan önemlidir (389). Alexandrova ve ark. (390) İSK'lı hastaların serumunda lipid peroksit düzeylerinin arttığını ve lipid peroksit düzeylerinin daha kötü prognozla ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. Başka bir çalışmada iskemik inmeli 100 hastada oksidatif stres biomarkerlerından MDA ve total antioxidant güç ile klinik dizabilite

şiddeti ve demografik veriler karşılaştırılmış ve oksidatif stresin akut iskemik inme ile ilişkili olduğu bununla birlikte, akut inme klinik dizabilite şiddeti ile oksidatif arasında bir ilişki olduğu gösterilememiştir (391). Çalışmamızda LOOH ile mRS arasında önceki çalışma verilerinin aksine negatif yönlü zayıf ilişki tespit edilmiş (r=0,244 p<0,05), serum LOOH artışının klinik dizabilite artışı ile ilişkisi gösterilememiştir. LOOH ile disabilite arasında tespit edilen negatif korelasyonun yanında mRS ile ölçülen disabilite skorunda 2 ve 4 kesim noktası kabul edildiğinde yapılan ROC analizi LOOH parametresi için sınır değerleri belirlemenin istatistik olarak anlamlı olduğunu gösterdi. Oksidatif stresin, artmış LOOH düzeylerinin daha kötü prognozla ilişkili olduğunu ileri süren önceki çalışmaların aksine bizim sonuçlarımız LOOH ve disabilite arasında negatif bir korelasyonun varlığına işaret etti.

İskemik inmeli hastalarda DWI lezyon hacmi ve damar oklüzyon varlığı NIHSS skorunu etkilemektedir. Derex ve arkadaşları akut inmeli 49 hastada yaptıkları çalışmada, giriş NIHSS puanlarının, akut DWI lezyon hacimleri (r = 0.71) ile korele olduğunu, NIHSS skorunun arter tıkanıklığı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (392). Fink ve arkadaşlarının inmenin 24 saati içinde başvuran akut inmeli 153 hasta ile yaptıkları çalışmada ise anterior sirkülasyon tutulumu olan, sağ ve sol hemisfer tutulumu olan hasta grubunda DWI lezyon hacimleri ile NIHSS arasında anlamlı korelasyon olduğunu saptamıştır (393). Başka bir çalışmada diyabet öyküsü olduğu bilinen veya HbA1c değeri ≥% 6.5 olan 375 akut iskemik inme hastada enfarktüs hacmi ve NIHSS ölçeği 7 günlük süreçte izlenmiş çok değişkenli regresyon analizinde yüksek glikoz seviyesinin, tüm hastalarda enfarkt hacim büyümesi ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu gösterilmiştir (394). Ayrıca, yüksek glukoz seviyesinin tüm hastalarda nörolojik kötüleşmeyle bağımsız olarak ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Çalışmamızda da keza HbA1C' nin inme şiddetininin bağımsız prediktörü olduğu gösterildi (OR=1.487, %95CI=1.096-2.019, p=0.011). Erken özürlülüğü predikte etmede hem HbA1C hem de enfarkt volümü etkin bulundu (OR=5,059, %95CI=1,222-20,939, p=0.025; OR=1,027, %95CI=1,008-1,047, p=0.005).

Çalışmamızda akut inmeli hastalardaki inflamatuar sürece katkıda bulunan aterosklerotik açıdan önemli risk faktörlerinden olan serum disfonksiyonel HDL, HDL üzerinde bulunan ve onun lipid peroksitleri metabolize etmesinde görev alan

PON enzim aktivitesi, oksidatif strese yanıt olarak lökositlerden salgılanan lizozomal bir enzim olan ve endotelyal disfonksiyona neden olarak serebrovasküler olaylarda hem bir risk faktörü olan hem de inme rekürrensi için önemli etyolojik faktörlerden biri olan MPO aktivitesi ve serebral kan akımının etkilenmesine bağlı olarak serbest oksijen radikallerinin artmış düzeyini gösteren belirteçlerden olan lipid hidroperoksit düzeylerinin inme şiddeti ve enfarkt volümü ile ilişkisi ve disabiliteyi tayin etmede prognostik değerini inceledik. Özetle bahsetmek uygun olacaktır ki, MPO LDL'nin oksidasyonunda rol alır. Ayrıca disfonksiyonel HDL üretiminde major sebeplerden biridir. MPO enzim aktivitesindeki bir artış difonksiyonel HDL' de artışa yol açar. Keza bu enzim unstabil aterojenik plaklar için bir markerdir. Artmış MPO aktivitesi vasküler enflamasyona işaret eder. HDL disfonksiyonel hale geldiğinde membran lipid hidroperoksitlerinin katabolize etme kabiliyetleri azalır. HDL direk antioksidan etkileri olmasının yanı sıra LDL'nin okside olmasına engel olarak okside LDL'nin proaterojenik etkilerini dolaylı olarak önlemiş olur. HDL'nin LDL oksidasyonunu inhibe etme kabiliyetinin büyük oranda HDL ilişkili protein olan paraoxonaz (PON1) a bağlı olduğu görülmektedir. HDL, PON1 sayesinde lipid oksidayonunu önler veya lipid hidroperoksitleri parçalar. PON1 aktivitesinin az olması HDL disfonksiyonuna işaret edecektir. HDL, disfonksiyonel hale gelirse lipid hidroperoksitler artacaktır. MPO ilişkili oksidasyon da HDL'yi disfonksiyonel hale getirecektir. Şimdiye dek yapılan çalışmalar düşük HDL seviyeleriyle inme rekürrensinin ilişkisini ortaya koymuştu. İnme gibi bir diğer aterojenik hastalık olan kardiyovasküler hastalıklarda ortaya konmuştur ki aslında HDL düzeyinden ziyade HDL nin işlevselliği kardiyovasküler hastalık riski üzerine etkilidir. Henüz strok hastalarında bu alanda yapılmış yeterli sayıda çalışma yoktur. Şayet düşük HDL, artmış LDL düzeyleriyle ilişkilendirilen inme riski ve şiddeti, HDL seviyesinden ziyade fonksiyonel kapasitesiyle ilişkili ise bu lipid dengesinin kolesterol düşürücü ilaçlarla homeostazisini geçersiz kılabilir. Keza kolesterol düşürücü ilaçlarla lipid profili düzenlenmiş ve HDL/LDL oranları istenen seviyelere çekilmiş hastalarda aynı oranda kardiyovasküler hastalıkta risk azalmasının gözlenmediğine dair yayınlar vardır. Bu inmeli hastalarda da söz konusu olabilir mi? Oysa lipid düşürücü ilaçlarla tedavinin inme rekürrensini azalttığına dair yayınlar vardır ve hala günümüzde inme yönetiminde geçerliliğini korumaktadır. O halde inme şiddetinin, iskeminin büyüklüğünün, aterosklerozun HDL seviyesi ile mi yoksa onun fonksiyonel kapasitesiyle mi ilişki olduğunu ortaya konması hem tedavi prensipleri hem de

terapotik yaklaşım geliştirirken odaklanılması gereken patofizyolojik durumların tespiti açısından ufuk açıcı olacaktır.Bu minvalde bizim çalışmamız inmeli hastalarda disfonksiyonel HDL ile enfarkt volümünün ve keza PON aktivitesi ile inme şiddetinin korelasyonunu göstermesi bakımından kıymetli olabilir. Beklendiği üzere inmeli hastalarımız düşük HDL ve artmış LDL düzeyleri sergilediler ancak ne HDL ne de LDL ile inme şiddeti, enfarkt hacmi ve disabilite arasında herhangi bir ilişki görülmedi. TG seviyelerindeki artış ise enfarkt volümünde azalmayla birlikteydi. O halde serum lipid seviyelerinin kantitatif ölçümünden öte kalitatif değerinin daha mühim olabiliceği düşüncesi dikkate alınmayı hakeder gözükmektedir. Pek tabi ki bu hususta daha büyük ölçekli ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Kısmen küçük bir popülasyonda yaptığımız bu çalışma HDL'nin fonksiyonel kapasitesinin önemine ufak bir ışık tutmuştur. İnme pekçok bilinirliği ve sayısız bilinmezliği barındıran kompleks ve multifaktöryel bir hastalıktır; oksidatif statusun terapotik yaklaşımların hedeflerinden biri olacağı da aşikardır. Bu itibarla, inmeli hastaları değerlendirirken lipid profili test bataryalarına disfonksiyonel HDL de dahil edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. *Comparing stroke incidence worldwide: what makes studies comparable?* **Sudlow, C L and Warlow, C P.** 3, March 1996, Stroke, Vol. 27, pp. 550-558.

2. *Calcium and excitoxic neuronal injury.* **Choi, D W.** 1995, Ann NY Acad Sci, Cilt 747, s. 162-171.

3. *Mechanism of apoplexy as determined by clinical and pathologic correlation.* **Adams, RD.** 1954, J Neuropathol Exp Neuro, Cilt 113, s. 1-13.

4. *Human cerebral infarct: a proposed histopathologic classification based on 137 cases.* **Mena, Hernando, Cadavid, Diego ve Rushing, Elisabeth J.** 2004, Acta Neuropathol (Berl), Cilt 108, s. 524-530.

5. *Oxidative stress in ischemic brain damage: mechanisms of cell death and potential molecular targets for neuroprotection.* **Chen, Hai, et al., et al.** 8, 2011, Antioxid Redox Signal, Cilt 14, s. 1505-1517.

6. *The Science of Stroke: Mechanisms in Search of Treatments.* **Moskowitz, Michael A, Lo, Eng H ve Iadecola, Costantino.** 2, 2010, Neuron: Cell Press, Cilt 67, s. 181-198.

7. *Anti-oxidant activity mediated neuroprotective potential of trimetazidine on focal cerebral ischaemia-reperfusion injury in rats.* **Dhote, Vipin ve Balaraman, Ramachandran.** 2008, Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, Cilt 35, s. 630-637.

8. *Correlation between myeloperoxidase-quantified neutrophil accumulation and ischemic brain injury in the rat. Effects of neutrophil depletion.* **Matsuo, Y, et al., et al.** 7, 1994, Stroke, Cilt 25, s. 1469-1475.

9. *Myeloperoxidase Inhibition Increases Neurogenesis after Ischemic Stroke.* **Kim, Hyeon Ju, et al., et al.** 2, 2016, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Cilt 359, s. 262-272.

10. *Small, dense high-density lipoprotein-3 particles are enriched in negatively charged phospholipids: relevance to cellular cholesterol efflux, antioxidative, antithrombotic, anti-inflammatory, and antiapoptotic functionalities.* **Camont, Laurent, et al., et al.** 12, 2013, Arterioscler Thromb Vasc Biol, Cilt 33, s. 2715-2723.

11. *Translation of high-density lipoprotein function into clinical practice: current prospects and future challenges.* **Rosenson, Robert S, et al., et al.** 11, 2013, Circulation, Cilt 128, s. 1256-1267.

12. *Altered activation of endothelial anti- and proapoptotic pathways by high-density lipoprotein from patients with coronary artery disease: role of high-density lipoprotein-proteome remodeling.* **Riwanto, Meliana, et al., et al.** 8, 2013, Circulation, Cilt 127, s. 891-904.

13. *Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study).* **Rothwell, P M, et al., et al.** 9425, 2004, Lancet, Cilt 363, s. 1925-1933.

14. **Kumral, E ve Balkır, K.** *İnme epidemiyolojisi.* [dü.] S Balkan. Ankara : Güneş Kitabevi, 2002. s. 38-47. Cilt Serebrovasküler Hastalıklar.

15. **Çoban, O.** *Beyin damar hastalıklarında tanımlar, sınıflama, epidemiyoloji ve risk faktörleri.* [dü.] E Öge ve BS Zarko. İstanbul : Nobel Tıp, 2004. s. 193-197. Cilt Nöroloji Ders Notları.

16. **Balkan, S.** *Serebrovasküler Hastalıklar.* s.l. : Güneş Kitabevi, 2002. s. 5:49.

17.https://www.hemensaglik.com.[Online] https://www.hemensaglik.com/Uploads/PageContentImages/29992/gecici-iskemik-atak.jpg.

18. **Stapczynski, J, et al., et al.** *Tintinalli Acil Tıp.* [dü.] E Judith Tintinalli. İstanbul : Nobel Tıp, 2013. s. 1122-1125.

19. *Epidemiology of stroke.* **Warlow, C P.** suppl 3, 1998, Lancet, Cilt 352, s. 1-4.

20. *Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study.* **Murray, C J ve Lopez, A D.** 9061, 1997, Lancet, Cilt 349, s. 1269-1276.

21. *Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence, and mortality.* **Broderick, J P, et al., et al.** 9, 1992, Stroke, Vol. 23, pp. 1250-1256.

22. *Neuroepidemiology.* **Kurtzke, John F.** 1984, Ann Neurol, Cilt 16, s. 265-277.

23. *Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group I: epidemiology.* **Pasternak, Richard C, et al., et al.** 21, 2004, Circulation, Vol. 109, pp. 2605-2612.

24. Ölüm Nedeni İstatistikleri. *Türkiye İstatistik Kurumu.* [Çevrimiçi] 2018. http://www.tuik.gov.tr.

25. *Epidemiologic studies of stroke in Shibata, a Japanese provincial city: preliminary report on risk factors for cerebral infarction.* **Tanaka, H, et al., et al.** 5, 1985, Stroke, Vol. 16, pp. 773-780.

26. *Incidence and pattern of cerebrovascular diseases in Benghazi, Libya.* **Ashok, P P, et al., et al.** 5, 1986, J Neurol Neurosurg Psychiatry, Vol. 49, pp. 519-523.

27. *The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke.* **Bogousslavsky, J, Melle, G Van ve Regli, F.** 9, 1998, Stroke, Cilt 19, s. 1083-1092.

28. *The Ege Stroke Registry: a hospital-based study in the Aegean region, Izmir, Turkey. Analysis of 2,000 stroke patients.* **Kumral, E, et al., et al.** 5, 1998, Cerebrovasc Dis., Cilt 8, s. 278-288.

29. *Epidemiologie des accidents vasculaires cerebreux.* **Zuber, M ve Mass, JL.** 1992, Rev Neurol, Cilt 148, s. 245-255.

30. *Incidence of stroke in young adults in Florence, Italy.* **Nencini, P, et al., et al.** 8, 1988, Stroke, Cilt 19, s. 977-981.

31. *Geographical and secular trends in stroke incidence.* **Malmgren, R, et al., et al.** 1987, Lancet, Cilt 2, s. 1196-1200.

32. *Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee.* **Thom, T, et al., et al.** 2006, Circulation, Cilt 113, s. 85-151.

33. *Prevention of stroke.* **Wolf, Philip A.** 3, 1998, Lancet, Cilt 352, s. 15-17.

34. *Stroke mortality in blacks. Disturbing trends.* **Gillum, R F.** 8, 1999, Stroke, Cilt 30, s. 1711-1715.

35. *Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council.* **Goldstein, L B, et al., et al.** 6, 2006, Stroke, Cilt 37, s. 1583-1633.

36. **Tokgözoğlu, L.** Ateroskleroz patogenezi. *Hiperlipidemi ve ateroskleroz.*

37. *Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication: the Framingham Study.* **D'Agostino, R B, et al., et al.** 1, s.l. : Stroke, 1994, Cilt 25, s. 40-43.

38. *Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group.* **Curb, J D, et al., et al.** 23, s.l. : JAMA, 1996, Cilt 276, s. 1886-1892.

39. *Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group.* **No authors listed.** 24, s.l. : JAMA, 1991, Cilt 265, s. 3255-3264.

40. *The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome.* **Khamashta, M A, et al., et al.** 15, 1995 : N Engl J Med., Vol. 332, pp. 993-997.

41. **Braunwald, E, Zipes, DP ve Libby, P, [dü.].** *Heart Diseases W.B. Saunders Company Phyledelphia, London, NewYork, St.Louis, Sydne , Toronto.* 2001. s. 1028-1030.

42. *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group.* **UK Prospective Diabetes Study Group.** 7160, s.l. : Clinical Trial, 1998, Cilt 317, s. 703-713.

43. *Sigara İçme ile İnme.* **Kılıç, Münevver.** 1, s.l. : Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, 1995, Cilt 11, s. 167.

44. *Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke.* **Shinton, R ve Beevers, G.** 6676, s.l. : BMJ, 1989, Cilt 298, s. 789-794.

45. *Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program.* **Burchfiel, C M, et al., et al.** 5, s.l. : Stroke, 1994, Cilt 25, s. 951-957.

46. *Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study.* **Benjamin, E J, et al., et al.** 10, s.l. : Circulation, 1998, Cilt 98, s. 946-952.

47. *Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men. Implications of shared risk.* **Benfante, R, et al., et al.** 4, s.l. : Stroke, 1994, Vol. 25, pp. 814-820.

48. *Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators.* **Plehn, J F, et al., et al.** 2, s.l. : Circulation, 1999, Cilt 99, s. 216-223.

49. *Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: steps 2 and 3.* **Navab, M, et al., et al.** 9, s.l. : J Lipid Res., 2000, Cilt 41, s. 1495-1508.

50. *Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease.* **Rosenson, Robert S, et al., et al.** 1, s.l. : Nat Rev Cardiol., 2016, Cilt 13, s. 48-60.

51. *Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial.* **No authors listed.** 3, s.l. : JAMA, 1995, Cilt 273, s. 199-208.

52. *Estrogen and progesterone replacement therapy reduces low density lipoprotein accumulation in the coronary arteries of surgically postmenopausal cynomolgus monkeys.* **Wagner, J D, et al., et al.** 6, s.l. : J Clin Invest., 1991, Cilt 88, s. 1995-2002.

53. *Hormone replacement therapy and incidence of acute myocardial infarction. A population-based nested case-control study.* **Varas-Lorenzo, C, et al., et al.** 22, s.l. : Circulation, 2000, Cilt 101, s. 2572-2578.

54. *A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease.* **Grodstein, F, et al., et al.** 12, s.l. : Ann Intern Med., 2000, Cilt 133, s. 933-941.

55. *Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group.* **Hulley, S, et al., et al.** 7, s.l. : JAMA, 1998, Cilt 280, s. 605-613.

56. *Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors.* **Ohene-Frempong, K, et al., et al.** 1, s.l. : Blood., 1998, Cilt 91, s. 288-294.

57. *Stroke risk in patients with carotid stenosis.* **Autret, A, et al., et al.** 8538, s.l. : Lancet, 1987, Cilt 1, s. 888-890.

58. *The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators.* **Inzitari, D, et al., et al.** 23, s.l. : N Engl J Med., 2000, Cilt 342, s. 1693-1700.

59. *The metabolic syndrome: a vascular perspective.* **Tamsma, J T, et al., et al.** 5, s.l. : Eur J Intern Med., 2005, Cilt 16, s. 314-320.

60. *Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen.* **Stamler, J S, et al., et al.** 1, s.l. : J Clin Invest, 1993, Cilt 91, s. 308-318.

61. *Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease.* **Kang, S S ve Wong, P W.** s.l. : Annu Rev Nutr., 1999, Cilt 12, s. 178-182.

62. *Homocysteine, MTHFR 677C-->T polymorphism, and risk of ischemic stroke: results of a meta-analysis.* **Kelly, P J, et al., et al.** 4, s.l. : Neurology, 2002, Cilt 59, s. 529-536.

63. *Moderately elevated plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and risk for stroke, vascular dementia, and Alzheimer disease in Northern Ireland.* **Mcllroy, Stephen P, et al., et al.** 10, s.l. : Stroke, 2002, Cilt 33, s. 2351-2356.

64. *Regular light to moderate intake of alcohol and the risk of ischemic stroke. Is there a beneficial effect?* **Palomaki H, Kaste M.** s.l. : Stroke, 1993, Cilt 24, s. 1828-1832.

65. *Illicit drug associated ischemic stroke in Baltimore-Washington Young Stroke Study.* **Sloan MA, Kittner SJ, Freeser BR et al.** s.l. : Neorology, 1998, Cilt 50, s. 1688-1693.

66. *Ischemic stroke risk with oral contraceptives, a metaanalysis.* **Gillum LA, Mamidupidi SK, Johnston SC.** s.l. : JAMA, 2000, Cilt 284, s. 72-78.

67. *Stroke in users of low-dose oral contraceptives.* **Petiti DB, Sidney S, Bernstein A et al.** s.l. : N Eng J Med, 1996, Cilt 335, s. 8-15.

68. *Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators.* **Folsom A R, Rosamond W D, Shahar E, et al.** 7, s.l. : Circulation, 1999, Vol. 100, pp. 736-742.

69. *Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke.* **Ridker P M, Hennekens C H, Stampfer M J, Manson J E, Vaughan D E.** 8903, s.l. : Lancet, 1994, Vol. 343, pp. 940-943.

70. *G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men.* **Ridker, P M, Hennekens, C H and Miletich, J P.** 8, s.l. : Circulation, 1999, Vol. 99, pp. 999-1004.

71. *beta(2)-Glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction: the honolulu heart program.* **Brey R L, Abbott R D, Curb J D, et al.** 8, s.l. : Stroke, 2001, Vol. 32, pp. 1701-1706.

72. *Newer risk factors for stroke.* **Sacco, R L.** s.l. : Neurology, 2001, Vol. 57, pp. 31-34.

73. *Distribution of Chlamydia pneumoniae Infection in the Atherosclerotic Carotid Artery.* **Yamashito K, Ouchi K, Shiari M, et al.** s.l. : Stroke, 1988, Vol. 29, pp. 773-778.

74. *Stroke and migraine in the Oxfordshire Community Stroke Project.* **Henrich JB, Sandercock PAG, VVarlovv CP.** s.l. : J Neurol, 1986, Vol. 233, pp. 257-262.

75. *Die neurologischen Begleitercheinungen der migraine und das problem deş angiospastischen Herninhults.* **Heyck, H.** s.l. : Nervenartz, 1962, Bd. 33, S. 193.

76. *Complicated migraine. A study of permanent neurological and visual defects caused by migraine.* **Conner, R C.** 7265, s.l. : Lancet, 1962, Vol. 2, pp. 1072-1075.

77. *Vascular diseases, mortality, and migraine in the parents of migraine patients.* **Leviton A, Malvea B, Graham JR.** s.l. : Neurology, 1974, Vol. 24, pp. 669-672.

78. *Migraine and risk of ischemic stroke: a case-controlled study.* **Tzourio C, Iglesias S, Hubert JB.** s.l. : Br Med J, 1993, Vol. 307, pp. 289-292.

79. *Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) presenting as cerebral venous thrombosis.* **Kondo N, Ito Y, Kawai M, Suzuki J, Tsuji H, Nishida S, Yasuda T, Sobue G.** s.l. : Intern Med, 2009, Vol. 48, pp. 1837-1840.

80. **Cereda C, Lavie L, Bassetti CL.** *Sleep disorders in neurology.* New York : Nova SciencePublishers, 2012.

81. *Cerebral autoregulation in patients with obstructive sleep apnea syndrome during wakefulness.* **Nasr N, Traon AP, Czosnyka M, Tiberge M, Schmidt E, Larrue V.** s.l. : Eur J Neurol, 2009, Vol. 16, pp. 386-391.

82. *Impaired cerebral autoregulation in obstructive sleep apnea.* **Urbano F, Roux F, Schindler J, Mohsenin V.** s.l. : J Appl Physiol, 2008, Vol. 105, pp. 1852-1857.

83. *Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study.* **Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, Diener-West M, Sanders MH, Wolf PA,Geraghty EM, Ali T, Lebowitz M, Punjabi NM.** s.l. : Am J Respir Crit Care Med, 2010, Vol. 182, pp. 269-277.

84. **Özbay, G.** *Hemodinamik bozukluklar, tromboz ve şok.* [ed.] Cotran RS, Robins SL Kumar V. Istanbul : Nobel Kitabevleri, 2000. Vol. 60.

85. **Demirkaya Ş, Vural O.** *Serebral kan akımı ve serebral metabolizma.* [ed.] Balkan S. Antalya : Güneş Kitapevi, 2005. pp. 15-27.

86. *İnme risk faktörleri.* **Kumral, E.** s.l. : Nöropsikiyatri arşivi, 1991, Vol. 28, pp. 55-58.

87. *Progression from ischemic injury to infarct following middle cerebral artery occlusion in the rat.* **Garcia j, Yoshida Y, Li Y, Zhang ZG, Lian J, Chopp M.** 2, s.l. : Am J Pathol, 1993, Vol. 142, pp. 623-645.

88. *Experimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery.* **Heiss, WD.** s.l. : Stroke, 1992, Vol. 23, pp. 1668-1672.

89. *Serial observations on the pathophysiology of acute stroke. The transition from ischaemia to infarction as reflected in regional oxygen extraction.* **Wise RJS, Bernardi S, Frackowiak RSJ, et al.** s.l. : Brain, 1983, Vol. 106, pp. 197-222.

90. *Mechanisms of ischaemic brain damage.* **Siesjö, B.** s.l. : Crit Care Med, 1988, Vol. 16, pp. 954-963.

91. **Kutluk, K.** *İskemik inme. İn: Kutluk K. Patogenez.* Istanbul : Nobel Tıp Kitapevi, 2004. pp. 19-35.

92. *The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry.* **Mohr JP, Caplan LR, Melsky JW, et al.** 8, s.l. : Neurology, 1978, Neurology, Vol. 28, pp. 754-762.

93. **Utku U, Çelik Y.** *İnmede etyolojik sınıflandırma ve risk faktörleri.* [ed.] Balkan S. 1. Istanbul : Güneş Tıp Kitabevleri, 2002. pp. 49-62.

94. *An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.* **Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al.** 7, s.l. : Stroke, 2013, Vol. 44, pp. 2064-2089.

95. *Update on intracerebral hemorrhage.* **Manno, EM.** 3, s.l. : Continuum Lifelong Learning Neurol, 2012, Vol. 18, pp. 598-610.

96. *Early clinical diagnosis of stroke subtypes.* **Bougousslavsky J, Regli F, Besson G, et al.** s.l. : Cerebrovasculer Disease, 1993, Vol. 3, pp. 39-44.

97. **Utku U, Çelik Y.** Strokta Etyoloji, Sınıflandırma ve Risk Faktörleri. [ed.] Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar.* Antalya : Güneş Kitapevi, 2005, pp. 57-71.

98. *Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction.* **Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al.** s.l. : Lancet, 1991, Vol. 337, pp. 1521-1526.

99. *Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS.* **Chen PH, Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang D.** 6, s.l. : CNS Neurosci Ther, 2012, Vol. 18, pp. 452-456.

100. *The TOAST investigators. Classification of subtypes of acute ischemic stroke. Definition for use in multicenter clinical trial.* **Adams Jr HP, Bendixen BH, Kapelle J, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE.** s.l. : Stroke, 1993, Vol. 24, pp. 35-41.

101. *Pathogenesis of carotid thrombosis.* **Torvik A, Swirland A, Lindboe CF.** s.l. : Stroke, 1989, Vol. 20, pp. 1477-1483.

102. **Yatsu, FM.** Atherogenesis and stroke. [book auth.] et al Barnett HJM. *Stroke.* Churchill Livingstone, New York : s.n., 1986, Vol. 2, pp. 45-46.

103. *The prevalance of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke.* **Amarenco P, Duyckaerts C, Tzaurin C, et al.** s.l. : N. Engl. J. Med, 1992, Vol. 326, pp. 221-225.

104. *Lacunes and lacunar syndromes. In Handbook of Clinical Neurology "Stroke". Part II: Clinical Manifestations and Pathogenesis, In: Marc Fisher.* **Donnan GA, Norrving B.** Edinburgh : Elsevier, 2009, pp. 485-536.

105. *Lacunar stroke.* **Arboix A, Martí-Vilalta JL.** s.l. : Expert Rev Neurother, 2009, Vol. 9, pp. 179–196.

106. *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.* **Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd.** 1, s.l. : Stroke, 1993, Vol. 24, pp. 35-41.

107. **Balkan, S.** *Serebrovasküler Hastalıklar.* s.l. : Güneş kitabevi, 2005.

108. *Community Hospital – Based Stroke Programs: North Caroline, Oregon and New York.III.Factors influencing survival after stroke.Proportional hazards analysis of 4219 patients.* **Howard G, Walker MD, Becker C, Coull B, et al.** s.l. : Stroke, 1986, Vol. 17, pp. 294-299.

109. *Prognosis for survival after initial stroke.* **Lai SM, Alter M, Friday G,Sobel E.** s.l. : Stroke, 1995, Vol. 26, pp. 2011-2015.

110. *Incidence and prognosis of stroke in the Belluno Province, Italy : First-year results of a community-based study.* **Laura G, Gentile M, Fasetta G, Casetta I, Agnoli F, Andreotta G, Barp C, Caneve G, Cavallaro A, Cielo R, Mongillo D, Mosea M, Olivieri P.** s.l. : Stroke, 1995, Vol. 26, pp. 1787-1793.

111. *Cerebral blood flow and autoregulation: current measurement techniques and prospects for noninvasive optical methods.* **Fantini S, Sassaroli A, Tgavalekos K T, Kornbluth J.** 3, s.l. : Neurophotonics, 2016, Vol. 3, p. 031411.

112. **Bogousslavsky J, Caplan LR, [ed.].** *Stroke syndromes.* 2. Cambridge : Cambridge University Press, 2001.

113. **Grotta JC, Albers GW, Broderick JP, Kanser SE, Lo EH, Mendelow AD, Sacco RL, Wong LKS, Mohr JP, [ed.].** *Stroke. Pathophysiology, Diagnosis and Management.* 6th. s.l. : Elsevier, 2016.

114. *Hyperperfusion syndromes.* **Feske, SK.** s.l. : Continuum, Internal Medicine, 2005, Vol. 1, pp. 91-113.

115. *Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys.* **Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, Marcoux FW, FitzGibbon SJ, DeGirolami U, Ojemann RG.** s.l. : J Neurosurg, 1981, Vol. 54, pp. 773-782.

116. *The role of imaging in acute ischemic stroke.* **Tong E, Hou Q, Fiebach JB, Wintermark M.** 1, s.l. : Neurosurg Focus, 2014, Vol. 36, p. E3.

117. **Caplan LR, Liebeskind DS.** Pathology, anatomy and pathophysiology of stroke. [ed.] Caplan LR. *Caplan's stroke.* 5. New York : Cambridge University Press, 2016, pp. 19-31.

118. *The role of imaging in acute ischemic stroke.* **Tong E, Hou Q, Fiebach JB, Wintermark M.** 1, s.l. : Neurosurg Focus, 2014, Vol. 36, p. E3.

119.http://www.meddean.luc.edu.[Online] http://www.meddean.luc.edu/lumen/meded/neuro/neurovasc/navigation/mca.htm.

120. *A Functional Perspective on the Embryology and Anatomy of the Cerebral Blood Supply.* **Menshawi K, Mohr J P, Gutierrez J.** 2, s.l. : J Stroke, 2015, Vol. 17, pp. 144-158.

121. *Anterior cerebral artery variations detected by MR angiography.* **Uchino A, Nomiyama K, Takase Y, Kudo S.** 9, s.l. : Neuroradiology, 2006, Vol. 48, pp. 647-652.

122.http://www.meddean.luc.edu.[Online] http://www.meddean.luc.edu/lumen/meded/neuro/neurovasc/navigation/aca.htm.

123. **Standing S, Borely NR, Collins P.** *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice.* 40th. anniversary. s.l. : Churchill Livingstone/Elsevier. pp. 2371-2378.

124. *Aberrant Origin of Vertebral Artery and its Clinical Implications.* **Yuan, S-M.** 1, s.l. : Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery, 2016, Vol. 31, pp. 52-59.

125. https://www.shutterstock.com. [Online] https://www.shutterstock.com/tr/image-illustration/vertebrobasilar-system-blood-circulation-feeding-brain-1449067004.

126. *Microsurgical anatomy of the posterior cerebral artery.* **Zeal AA, Rhoton AL Jr.** s.l. : J Neurosurg, 1978, Vol. 48, pp. 534-559.

127. *Microsurgical anatomy of the upper basilar artery and the posterior circle of Willis.* **Saeki N, Rhoton AL Jr.** s.l. : J Neurosurg, 1977, Vol. 46, pp. 563-578.

128. **Osborn, Anne G.** *Diagnostic Neuroradiology.* China : Mosby, 1994. pp. 330-340.

129. **Cumhur, M.** *Temel Anatomi.* Ankara : Metu Press, 2001. pp. 394- 398.

130. **Weinberger, J.** *Stroke.* 2nd. Pennsylvania : Handbooks in Health Care Co, 2002.

131. *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke.* **Group, National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study and National Institute of Neurological Disorder Group.** 24, s.l. : N Engl J Med, 1995, Vol. 333, pp. 1581-1587.

132. **Sumer M, Benbir G, Can U, et al.** 3, s.l. : Turkish Journal of Cerebrovascular Diseases, 2015, Vol. 21, pp. 185-188.

133. *Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischemic attack 2008.* **Committee, The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing.** s.l. : Cerebrovasc Dis, 2008, Vol. 25, pp. 457-507.

134. *Differentiation of hemorrhage from iodinated contrast in different intracranial compartments using dual-energy head CT.* **Phan CM, Yoo AJ, Hirsch JA, Nogueira RG, Gupta R.** s.l. : AJNR Am J Neuroradiol, 2012, Vol. 33, pp. 1088-1094.

135. *Comprehensive imaging of ischemic stroke with multisection CT.* **Tomandl BF, Klotz E, Handschu R, Stemper B, Reinhardt F, Huk WJ, et al.** s.l. : Radiographics, 2003, Vol. 23, pp. 565-592.

136. *The validity and reliability of signs of early infarction on CT in acute ischaemic stroke.* **Dippel DW, Du Ry van Beest Holle M, van Kooten F, Koudstaal PJ.** s.l. : Neuroradiology, 2000, Vol. 42, pp. 629-633.

137. *Akut iskemik strokta beyin tomografisi erken bulgularının değerlendirilmesi.* **Taşdemir N, Tamam Y, Tabak V, Dedeoğlu A.** s.l. : Dicle Tıp Dergisi, 2008, Vol. 35, pp. 50-57.

138. *Early CT signs in acute middle cerebral artery infarction: predictive value for subsequent infarct locations and outcome.* **Moulin T, Cattin F, Craepin-Leblond T, Tatu L, Chavot D, Piotin M, et al.** s.l. : Neurology, 1996, Vol. 47, pp. 366-375.

139. *MRI diffusion mapping of reversible and irreversible injury in focal brain ischemia.* **Hasegawa Y, Fisher M, Ltour LL, Dardzinski BJ, Sotak CH.** s.l. : Neurology, 1994, Vol. 44, pp. 1484-1490.

140. *The impact of delays in computed tomography of the brain on the accuracy of diagnosis and subsequent management in patients with minor stroke.* **Wardlaw JM, Keir SL, Dennis MS.** s.l. : JNNP, 2003, Vol. 74, pp. 77-81.

141. *Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.* **Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al.** 3, s.l. : Stroke, 2013, Vol. 44, pp. 870-947.

142. *Diffusion weighted MR imaging in acute stroke: Theoretic considerations and clinical applications.* **Provenzale JM, Sorensen G.** s.l. : AJR, 1999, Vol. 173, pp. 1459-1467.

143. *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging.* **Gelal F, Callı C, Kitis O, Yunten Y.** s.l. : Norol Bil D, 2001, Vol. 18.

144. **Brown MA, Richard CS.** *MRI Basic principles and applications.* 2nd. New York : Wiley-Liss, 1999. pp. 141-143.

145. **D, Le Bilhan.** *Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging: Applications to functional MRI.* New York : Raven Press, 1995. pp. 8-33.

146. *Overview of diffusion imaging.* **Gray L, MacFall JR.** s.l. : MRI Clin N Am, 1998, Vol. 6, pp. 125-138.

147. *Pitfalls and potential clinical diffusion-weighted MR imaging in acute stroke.* **Warach S, Boska M, Welch KM.** s.l. : Stroke, 1997, Vol. 28, pp. 481-482.

148. *Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of ischemic stroke.* **Lutsep HL, Albers GW, de Crespigny A, Kamat GN, Marks MP, Moseley ME.** s.l. : Ann Neurol, 1997, Vol. 41, pp. 575-580.

149. *Diffusion/perfusion MR imaging of acute cerebral ischemia.* **Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari H, Moseley M.** s.l. : Magn Reson Med, 1991, Vol. 19, pp. 311-315.

150. **Halliwell B, Gutteridge JMC.** *Free Radicals in Biology and Medicine.* 3rd. New York : Oxford University Press, 1999. pp. 10-121.

151. **Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA, [ed.].** *Stroke. Pathophysiology, Diagnosis and Management.* 4th. New York : Churchill Livingstone, 2004.

152. *Top of the basilar syndrome.* **Caplan, LR.** s.l. : Neurology, 1980, Vol. 30, pp. 72-79.

153. **Caplan, LR.** *Caplan's stroke. A Clinical Approach.* 3rd. Boston : Butterworth, 2000.

154. *The Stroke syndrome of striatocapsular infarction.* **Donnan GA, Bladin PF, Berkovic SF, Longley Wa, Saling MM.** s.l. : Brain, 1991, Vol. 114, pp. 51-70.

155. **Fisher, M.** *Clinical Atlas of Cerebrovascular Disorders.* [ed.] Fisher M. London : Mosby, 1994.

156. *Unilateral visual loss in bright light. Unusual symptom of carotid artery occlusive disease.* **Furlan AJ, Whisnant JP, Kearns TP.** s.l. : Arch Neurol, 1979, Vol. 36, pp. 675-676.

157. **Warlow CP, van Gijn J, Dennis M, Wardlaw J , Bamford J, Hankey G, Sandercock P , Rinkel G , Langhorne P , Sudlow C, Rothwell P, [ed.].** *Stroke: Practical Management.* 3rd. Oxford : Blackwell Science, 2008.

158. *Posterior circulation cerebrovascular syndromes: diagnosis and management.* **Schulz UG, Fischer U.** s.l. : J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017, Vol. 88, pp. 45-53.

159. **Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, [ed.].** *Bradley's Neurology in Clinical Practice.* /th. s.l. : Elsevier, 2016.

160. *Oxidants and antioxidants: State of the art.* **Bast A, Haenen G, Goelmen JA.** 3, s.l. : Am J Med, 1991, Vol. 91, pp. 2-13.

161. **Nawar, WW.** *Lipids in Food.* [ed.] O.R. Fennema. 3rd. New York : Marcel Dekker, 1996. pp. 225-319.

162. *Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning).* **Hallwell, B.** 4, s.l. : Free Radic Res, 1999, Vol. 31, pp. 261-272.

163. *Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease.* **Valko M, Leibfritz D, Moncola J, et al.** s.l. : Int J Biochem Cell Biol, 2007, Vol. 39, pp. 44-84.

164. **Kehre J P, Smith, J V.** *Free Radicals in Biology: Sources, Reactivites and Roles in Etiology of Human Diseases; In Frei Natural Antioxidants İn Human Health and Disease.* San Diego : Academic Pres, 1994. pp. 25-62.

165. *Free radicals, antioxidants, and nutrition.* **Fang YZ, Yang S, Wu G.** 10, s.l. : Nutrition, 2002, Vol. 18, pp. 872-879.

166. *The role of free radicals and antioxidants.* **Thomas, MJ.** 7-8, s.l. : Nutrition, 2000, Vol. 16, pp. 716-8.

167. *Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health.* **Pham-Huy LA, He H, Pham-Huyc C.** 2, s.l. : Int J Biomed Sci, 2008, Vol. 4, pp. 89-96.

168. *Alterations in mitochondrial function, hydrogen peroxide release and oxidative damage in mouse hind-limb skeletal muscle during aging.* **Mansouri A, Muller FL, Liu Y, Ng R, Faulkner J, Hamilton M, Richardson A, Huang T-T, Epstein CJ, Remmen HV.** 3, s.l. : Mechanisms of Ageing and Development, 2006, Vol. 127, pp. 298-306.

169. *Cerebral ischemia: evaluation with contrastenhanced MR imaging.* **Crain MR, Yuh WT, Greene GM, et al.** s.l. : AJNR Am J Neuroradiol, 1991, Vol. 12, pp. 631-639.

170. *Free radicals and antioxidants in health and disease.* **Bagchi K, Puri S.** 2, s.l. : East Mediterr Health J, 1998, Vol. 4, pp. 350-360.

171. *The lag phase.* **Cadenas E, Sies H.** 6, s.l. : Free radic res, 1998, Vol. 28, pp. 601-609.

172. *The isoprostanes: Novel prostanglandin-like products of the free radical catalyzed peroxidation of arachidonic acid.* **Liu T, Stern A, Roberts LJ.** s.l. : Journal of Biomedical Science, 1999, Vol. 6, pp. 226–235.

173. **Akkuş, İ.** *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri.* 1st. Konya : Mimoza Basım Yayım ve Dağıtım, 1995.

174. *Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri.* **Kavas, ÖG.** 1, s.l. : Türkiye Klinikleri, 1989, Vol. 9, pp. 1-8.

175. *Antioxidant in relation to lipid peroxidation.* **Niki, E.** 2-4, s.l. : Chemistry and Physics of Lipids, 1987, Vol. 44, pp. 227-253.

176. *Serbest radikaller.* **Delibaş N, Özcankaya R.** 3, s.l. : Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 1995, Vol. 2, pp. 11-17.

177. *Oxidants and antioxidants in disease: Oxidative stress in farm animals.* **Lykkesfeldt J, Svendsen O.** s.l. : The Veterinary Journal, 2007, Vol. 173, pp. 502-511.

178. *Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects.* **Devasagayam TPA, Tilak JC, Boloor KK, et al.** s.l. : J Assoc Physicians India, 2004, Vol. 52, pp. 794-804.

179. *Free radicals in the physiological control of cell function.* **Droge, W.** 1, s.l. : Physiol. Rev, 2002, Vol. 82, pp. 47-95.

180. *An essential role for free radicals and derived species in signal transduction.* **Lander, HM.** 2, s.l. : FASEB J, 1997, Vol. 11, pp. 118-124.

181.**Kilicli,Bircan.**https://slideplayer.biz.tr.[Online] https://slideplayer.biz.tr/slide/2283007/.

182. *Biology of disease: Free radicals and tissue injury.* **Freeman BA, Crapo JD.** s.l. : Laboratory Investigation-Nature, 1982, Vol. 47, pp. 412-426.

183. *Antioxidants and prevention of chronic disease. Review.* **Willcox JK, Ash SL, Catignani GL.** s.l. : Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2004, Vol. 44, pp. 275–295.

184. *An introduction to free radical biochemistry.* **Cheeseman KH, Slater TF.** s.l. : British Med Bulletin, 1993, Vol. 49, pp. 481-493.

185. *Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage.* **Gutteridge, JMC.** 12, s.l. : Clin Chem, 1995, Vol. 41, p. 1819.

186. *The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems.* **Gutteridge JMC, Hailiwell B.** s.l. : TIBS, 1990, Vol. 15, pp. 129-135.

187. *Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health.* **Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N.** 8, s.l. : Pharmacognosy Reviews, 2010, Vol. 4, pp. 118–126.

188. *Serbest oksijen radikalleri ve hücre hasarı.* **Arıcıoğlu, A.** 3, s.l. : Doktor, 1994, Vol. 2, pp. 238-242.

189. *Lipid Peroxidation in Stroke Patient.* **Ferretti G, Bacchetti T, Masciangelo S, Nanetti L, Mazzanti L, Silvestrini M, et al.** 1, s.l. : Clin Chem Lab Med, 2008, Vol. 46, pp. 113-117.

190. *Elevated thiobarbituric acid reactive substances and antioxidant enzyme activity in the brain in Alzemers Disease.* **Lovell MA, Ehmann WD, Buffer BM, Markesberry WR.** s.l. : Neurology, 1995, Vol. 45, pp. 1594–1601.

191. *Increased plasma levels of lipid hydroperoxides in patients with ischemic stroke.* **Polidori MC, Frei B, Cherubini A, Nelles G, Rordorf G, et al.** 4-5, s.l. : Free Radicals. Bio Med., 1998, Vol. 25, pp. 561-567.

192. *Central nervous system trauma and stroke. I. Biochemical considerations for oxygen radical formation and lipid peroxidation.* **Braughler J M, Hall E D.** 3, s.l. : Free Radic. Biol. Med, 1989, Vol. 6, pp. 289-301.

193. *Central nervous system trauma and stroke. II. Physiological and pharmacological evidence for involvement of oxygen radicals and lipid peroxidation.* **Hall E D, Braughler J M.** s.l. : Free Radic. Biol. Med, 1989, Vol. 6, pp. 303-313.

194. *4-Hydroxynonenal, a lipid peroxidation product, rapidly accumulates following traumatic spinal cord injury and inhibits glutamate uptake.* **Springer J E, Azbill R D, Mark R J, Begley J G, Waeg G, Mattson M P.** s.l. : J. Neurochem, 1997, Vol. 68, pp. 2469–2476.

195. *4-Hydroxynonenal inhibits Na1-K1-ATPase.* **Siems W G, Hapner S J, van Kuijk F J G M.** s.l. : Free Radic. Biol. Med, 1996, Vol. 20, pp. 215-223.

196. *Relationship between free radical production and lipid peroxidation during ischemia-reperfusion injury in the rat brain.* **Sakamoto A, Ohnishi S T, Ohnishi T, Ogawa R.** s.l. : Brain Res, 1991, Vol. 554, pp. 186–192.

197. *Fluorescent histochemical localization of lipid peroxidation during brain reperfusion following cardiac arrest.* **White B C, Daya A, DeGracia D J, O'Neil B J, Skjaerlund J M, Trumble S, Krause G S, Rafols J A.** s.l. : Acta Neuropathol, 1993, Vol. 86, pp. 1–9.

198. *ProoxidantAntioxidant Balance in Stroke Patients and 6-month Prognosis.* **Parizadeh MR, Azarpazhooh MR, Mobarra N, Nematy M, Alamdari DH, Tavalaie S, et al.** 3-4, s.l. : Clin Lab, 2011, Vol. 57, pp. 183-191.

199. *Chemistry and biology of human peroxidases.* **Obinger, C.** 2, s.l. : Arch Biochem Biophys, 2006, Vol. 445, pp. 197-198.

200. *Studies on the subunits of human myeloperoxidase.* **Olsen R L, Little C.** 3, s.l. : Bichem J, 1984, Vol. 222, pp. 701-709.

201. **O'Donnell, AL.** Hyperthyroidizm:Systemic Effects and Differential Diagnosis. [ed.] Falk SE. *Thyroid Disease.* 2nd. Philadelphia : Lippincott Raven, 1997, pp. 241-252.

202. *Structural and functional aspects of thyroid peroxidase.* **Ruf J, Carayon P.** 2, s.l. : Arch Biochem Biophys, 2006, Vol. 445, pp. 269-277.

203. *Myeloperoxidase-derived oxidation: mechanisms of biological damage and its prevention.* **Davies, M J.** 1, s.l. : J Clin Biochem Nutr, 2011, Vol. 48, pp. 8-19.

204. *Myeloperoxidase deficiency.* **Nauseef, W M.** 1, s.l. : Hematol Oncol Clin North Am, 1988, Vol. 2, pp. 135-158.

205. *Characterization of cDNA clones for human myeloperoxidase: predicted amino acid sequence and evidence for multiple mRNA species.* **Johnson K R, Nauseef W M, Care A, Wheelock M J, Shane S, Hudson S, et al.** 5, s.l. : Nucleic Acids Res, 1987, Vol. 15, pp. 2013-2028.

206. *Processing and targeting of granule proteins in human neutrophils.* **Gullberg U, Bengtsson N, Bulow E, Garwicz D, Lindmark A, Olsson I.** 1-2, s.l. : J. Immunol Methods, 1999, Vol. 232, pp. 201-210.

207. *An Alu element in the myeloperoxidase promoter contains a composite SP1-thyroid hormone-retinoic acid response element. J Biol Chem, 271 (24), 14412-14420. 26. Kumar, A.P., Piedrafita, F.J.,Reynolds, W.F. (2004) 208.Peroxisome proliferatoractivated recept.* **Piedrafita F J, Molander R B, Vansant G, Orlova E A, Pfahl M, Reynolds W F.** 9, s.l. : J Biol Chem, 1996, Vol. 279, pp. 8300-8315.

208. *X-ray crystal structure and characterization of halide-binding sites of human myeloperoxidase at 1.8 A resolution.* **Fiedler T J, Davey C A, Fenna R E.** 16, s.l. : J Biol Chem, 2000, Vol. 275, pp. 11964-11971.

209. *Heme to protein linkages in mammalian peroxidases: impact on spectroscopic, redox and catalytic properties.* **Zederbauer M, Furtmüller P G, Brogioni S, Jakopitsch C, Smulevichb G, Obinger C.** s.l. : Nat. Prod. Rep, 2007, Vol. 24, pp. 571-584.

210. *Substrate binding and catalysis in heme peroxidases.* **Smith A T, Veitch N C.** 2, s.l. : Curr Opin Chem Biol, 1998, Vol. 2, pp. 269-278.

211. *Leukocyte-Endothelial Cell Interactions in the Inflammatory Response.* **Muller, W A.** s.l. : Lab Invest, 2002, Vol. 82, pp. 521-533.

212. *Glycosaminoglycans and their proteoglycans: host-associated molecular patterns for initiation and modulation of inflammation.* **Taylor K R, Gallo R L.** 1, s.l. : FASEB J, 2006, Vol. 20, pp. 9-22.

213. *Myeloperoxidase: friend and foe.* **Klebanoff, S.J.** 5, s.l. : J Leukoc Biol, 2005, Vol. 77, pp. 598-625.

214. *Human myeloperoxidase in innate and acquired immunity.* **Arnhold J, Flemmig J.** s.l. : Archives of Biochemistry and Biophysics, 2010, Vol. 500, pp. 92-106.

215. *Acidic glycosaminoglycans in human platelets and leukocytes: the isolation and enzymatic characterization of chondroitin 4- sulfate.* **Murata, K.** 2, s.l. : Clin Chim Acta, 1974, Vol. 57, pp. 115-124.

216. *Proteoglycans in haemopoietic cells.* **Kolset S O, Gallagher J T.** 2-3, s.l. : Biochim Biophys Acta, 1990, Vol. 1032, pp. 191-211.

217. *Internal pH of human neutrophil lysosomes.* **Styrt B, Klempner M S.** 1, s.l. : FEBS Lett, 1982, Vol. 149, pp. 113-116.

218. *How neutrophils kill microbes.* **Segal, A.W.** s.l. : Annu. Rev. Immunol, 2005, Vol. 23, pp. 197-223.

219. *Myeloperoxidasemediated oxidation of high-density lipoproteins: fingerprints of newly recognized potential proatherogenic lipoproteins.* **Malle E, Marsche G, Panzenboeck U, Sattler W.** 2, s.l. : Arch Biochem Biophys, 2006, Vol. 445, pp. 245-255.

220. *Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions.* **Daugherty A, Dunn J L, Rateri D L, Heinecke J W.** 1, s.l. : J Clin Invest, 1994, Vol. 94, pp. 437-444.

221. *Neuronal expression of myeloperoxidase is increased in Alzheimer's disease.* **Green P S, Mendez A J, Jacob J S, Crowley J R, Growdon W, Hyman B T, et al.** 3, s.l. : J Neurochem, 2004, Vol. 90, pp. 724-733.

222. *Ablation of the inflammatory enzyme myeloperoxidase 73 mitigates features of Parkinson's disease in mice.* **Choi D K, Pennathur S, Perier C, Tieu K, Teismann P, Wu D C, et al.** 28, s.l. : J Neurosci, 2005, Vol. 25, pp. 6594-6600.

223. *NMR studies on human, pathologically changed synovial fluids: role of hypochlorous acid.* **Schiller J, Arnhold J, Sonntag K, Arnold K.** 6, s.l. : Magn Reson Med, 1996, Vol. 35, pp. 848-853.

224. *Immunological evidence for hypochlorite-modified proteins in human kidney.* **Malle E, Woenckhaus C, Waeg G, Esterbauer H, Grone E F, Grone H J.** 2, s.l. : Am J Pathol, 1997, Vol. 150, pp. 603-615.

225. *Myeloperoxidase in kidney disease.* **Malle E, Buch T, Grone H J.** 6, s.l. : Kidney Int, 2003, Vol. 64, pp. 1956-1967.

226. *Basement membrane and matrix metalloproteinases in monocrotaline-induced liver injury.* **Hanumegowda U M, Copple B L, Shibuya M, Malle E, Ganey P E, Roth R A.** 1, s.l. : Toxicol Sci, 2003, Vol. 76, pp. 237-246.

227. *Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease.* **Zhang R, Brennan M L, Fu X, Aviles R J, Pearce G L, Penn M S, et al.** 17, s.l. : JAMA, 2001, Vol. 286, pp. 2136-2142.

228. *3-Chlorotyrosine, a specific marker of myeloperoxidase-catalyzed oxidation, is markedly elevated in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic*

intima. **Hazen S L, Heinecke J W.** 9, s.l. : J Clin Invest, 1997, Vol. 99, pp. 2075-2081.

229. *Class B scavenger receptors CD36 and SR-BI are receptors for hypochlorite-modified low density lipoprotein.* **Marsche G, Zimmermann R, Horiuchi S, Tandon N N, Sattler W, Malle E.** 48, s.l. : J Biol. Chem, 2003, Vol. 278, pp. 47562-47570.

230. *Reactive nitrogen intermediates promote low density lipoprotein oxidation in human atherosclerotic intima.* **Leeuwenburgh C, Hardy M M, Hazen S L, Wagner P, Oh-ishi S, Steinbrecher U P, Heinecke J W.** 3, s.l. : J Biol Chem, 1997, Vol. 272, pp. 1433-1436.

231. *Myeloperoxidase-mediated lipoprotein carbamylation as a mechanistic pathway for atherosclerotic vascular disease.* **Sirpal, S.** s.l. : Clin. Sci. (Lond.), 2009, Vol. 116, pp. 681–695.

232. *Higher plasma myeloperoxidase levels are not associated with an increased risk for cardiovascular events in HIV-infected adults.* **El-Bejjani D, Hazen S L, Mackay W, Glass N E, Hulgan T, Tungsiripat M, McComsey G A.** 3, s.l. : HIV Clin Trials, 2008, Vol. 9, pp. 207-211.

233. *Low-density lipoprotein modified by myeloperoxidase oxidants induces endothelial dysfunction.* **Abdo A I, Rayner B S, van Reyk D M, Hawkins C L.** s.l. : Redox Biol, 2017, Vol. 13, pp. 623–632.

234. *2-chlorohexadecanal derived from hypochlorite-modified high-density lipoprotein-associated plasmalogen is a natural inhibitor of endothelial nitric oxide biosynthesis.* **Marsche G, Heller R, Fauler G, Kovacevic A, Nuszkowski A, Graier W, Sattler W, Malle E.** 12, s.l. : Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, Vol. 24, pp. 2302-2306.

235. *Primary inherited defects in neutrophil function: etiology and treatment.* **Malech HL, Nauseef WM.** s.l. : Semin Hematol, 1997, Vol. 34, pp. 279-90.

236. *Mass spectrometric quantification of amino acid oxidation products in proteins: insights into pathways that promote LDL oxidation in the human artery wall.* **Heinecke, JW.** s.l. : FASEB J, 1999, Vol. 13, pp. 1113-1120.

237. *Myeloperoxidase-generated oxidants and atherosclerosis.* **Podrez EA, Abu-Soud HM, Hazen SL.** s.l. : Free Radic Biol Med, 2000, Vol. 28, pp. 1717-1725.

238. *Widespread coronary inflammation in unstable angina.* **Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A.** s.l. : N Engl J Med, 2002, Vol. 347, pp. 5-12.

239. *Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death.* **Davies MJ, Thomas A.** s.l. : N Engl J Med, 1984, Vol. 310, pp. 1137-1140.

240. *Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. Circulation 2002; 106:2894-900. 34. Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, Heinecke JW. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions.* **Naruko T, Ueda M, Haze K, van der Wal AC, van der Loos CM, Itoh A, et al.** s.l. : J Clin Invest, 1994, Vol. 94, pp. 437-444.

241. *p-Hydroxyphenylacetaldehyde, an aldehyde generated by myeloperoxidase, modifies phospholipid amino groups of low density lipoprotein in human atherosclerotic intima.* **Heller JI, Crowley JR, Hazen SL, et al.** s.l. : J Biol Chem, 2000, Vol. 275, pp. 9957-9962.

242. *Role of CD36, the macrophage class B scavenger receptor, in atherosclerosis.* **Nicholson AC, Han J, Febbraio M, Silversterin RL, Hajjar DP.** s.l. : Ann N Y Acad Sci, 2001, Vol. 947, pp. 224-228.

243. *CD36 in atherosclerosis: the role of a class B macrophage scavenger receptor.* **Nicholson AC, Febbraio M, Han J, Silverstein RL, Hajjar DP.** s.l. : Ann N Y Acad Sci, 2000, Vol. 902, pp. 128-131.

244. *Endothelial and platelet activation in acute ischemic stroke and its etiological subtypes.* **Cherian P, Hankey GJ, Eikelboom JW,Thom J, Baker RI, McQuillan A, et al.** s.l. : Stroke, 2003, Vol. 34, pp. 2132-2137.

245. *C-reactive protein and outcome after ischemic stroke.* **Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR.** s.l. : Stroke, 1999, Vol. 30, pp. 981-985.

246. *Inflammation in high-grade carotid stenosis: a possible role for macrofages and T cells in plague destabilization.* **Jander S, Sitzer M, Schumann R.** s.l. : Stroke, 1998, Vol. 29, pp. 1625-1630.

247. *Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque.* **Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK.** s.l. : Arteriosclerosis, 1986, Vol. 6, pp. 131-138.

248. *C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor.* **Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM.** s.l. : Blood, 1993, Vol. 82, pp. 513-520.

249. *Elevated levels of protein-bound phydroxyphenylacetaldehyde, an amino acid-derived aldehyde generated by myeloperoxidase, are present in human fatty streaks, intermediate lesions and advanced atherosclerotic lesions.* **Hazen S L, Gaut JP, Crowley JR, Hsu FF, Heinecke JW.** s.l. : Biochem J, 2000, Vol. 352, pp. 693-699.

250. *Inflammation afterstroke: is it harmful?* **Del Zoppo GJ, Becker HJ, Hallenbeck JM.** s.l. : Arch Neurol, 2001, Vol. 58, pp. 669-672.

251. *Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain.* **Chan, PH.** s.l. : J Blood Flow Metab, 2001, Vol. 21, pp. 2-14.

252. *Increased serum malondialdehyde levels in chronic stage of ıschemic stroke.* **Bir LS, Demir S, Rota S, Köseoğlu M.** s.l. : Tohoku J Exp Med, 2006, Vol. 208, pp. 33-39.

253. *Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor.* **Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S.** s.l. : Nature, 1987, Vol. 327, pp. 524-526.

254. *A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells.* **Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al.** s.l. : Nature, 1988, Vol. 332, pp. 411-415.

255. *Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion.* **Lerman A, Burnett JC Jr.** 6, s.l. : Circulation, 1992, Vol. 86, pp. III12-19.

256. *Endothelial control of vasomotion and nitric oxide production: a potential target for risk factor management.* **Harrison, DG.** s.l. : Cardiol Clin, 1996, Vol. 14, pp. 1-15.

257. *Nitric oxide is a physiological substrate for mammalian peroxidases.* **Abu-Soud HM, Hazen SL.** s.l. : J Biol Chem, 2000, Vol. 275, pp. 37524-37532.

258. *Myeloperoxidase, a leukocytederived vascular NO oxidase.* **Eiserich JP, Baldus S, Brennan ML, Ma W, Zhang C, Tousson A, et al.** s.l. : Science, 2002, Vol. 296, pp. 2391-2394.

259. *Extensive nitration of protein tyrosines in human atherosclerosis detected by immunohistochemistry.* **Beckmann JS, Ye YZ, Anderson PG, Chen J, Accavitti MA, Tarpey MM, et al.** s.l. : Biol Chem Hoppe Seyler, 1994, Vol. 375, pp. 81-88.

260. *Myeloperoxidase binds to low density lipoprotein: potential implications for atherosclerosis.* **Carr AC, Myzak MC, Stocker R, McCall MR, Frei B.** s.l. : FEBS Lett, 2000, Vol. 487, pp. 176-180.

261. *Selective modification of apoB100 in the oxidation of low density lipoproteins by myeloperoxidase in vitro.* **Yang CY, Gu ZW, Yang M, Lin SN, Garcia-Prats AJ, Rogers LK, et al.** s.l. : J Lipid Res, 1999, Vol. 40, pp. 686-698.

262. *Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes.* **Sugiyama S, Okada Y, Sukhova GK, Virmani R, Heinecke JW, Libby P.** s.l. : Am J Pathol, 2001, Vol. 158, pp. 879-891.

263. *Intracellular neutrophil myeloperoxidase is reduced inunstable angina and acute myocardial infarction, but its reduction is not relatedto ischemia.* **Biasucci LM, D'Onofrio G, Liuzzo G, Zini G, Monaco C, Caligiuri G, et al.** s.l. : J Am Coll Cardiol, 1996, Vol. 27, pp. 611-616.

264. *Myeloperoxidase: A Useful Biomarker for Cardiovascular Disease Risk Stratification?* **Schindhelm R K, van der Zwan L P, Teerlink T, Scheffer P G.** 8, s.l. : Clin. Chem, 2009, Vol. 55, pp. 1462-1470.

265. *Prognostic Value of Myeloperoxidase in Patients with Chest Pain.* **Brennan ML, Penn M S, Lente F V, Nambi V, Shishehbor M H, Aviles R J, et al.** 17, s.l. : N Engl J Med, 2003, Vol. 349.

266. **Mahley W R, Weisgraber K H, Farese R V.** *Williams Textbook Of Endocrinology, Lipid Metabolizması Bozuklukları, Bölüm 23.* [trans.] Teikkurt C. 9th. Philadelphia, : W.B. Saunders, 1998.

267. **Mahley, W R.** *Aterogenezin Hücresel ve Moleküler Biyolojisi Kolesterol Taşınması ve Lipoprotein Metabolizması.* [trans.] Palaoğlu K E Gökdemir O. Istanbul : Merck Sharp ve Dohme İlaçları A.Ş, 1993.

268. **Champe P C, Harvey R A.** *Biyokimya.* [trans.] Dirican M, Ulukaya E Tokullugil A. 2nd. Istanbul : Nobel Tıp Kitabevi, 1994. pp. 213-222.

269. **Murray R K, Granner D K, Mayes P A, Rodwell V.** *Harper'in Biyokimyası.* [trans.] Ersöz B Menteş G. Iatanbul : Barış Kitabevi, 1993. pp. 292-303.

270. **Zubay, G.** *Biochemistry.* 3rd. Oxford, Melbourne : Wm. C. Brown Publishers, 1993. pp. 641- 651.

271. **Thompson, G R.** *Hiperlipidemi.* [trans.] E TAMUĞUR. Istanbul : Uycan Yayınları, 1991. pp. 1-81 .

272. **Anderson S C, Cockayne S.** *Clinical Chemistry, Lipids.* Philadelpia, London, : W. B. Saunders Company, 1993. pp. 169-182. Vol. Chapter 10.

273. *The effect of pregnancy and lactation on serum lipid and apolipoprotein B and A-I levels ind dairy cows.* **Marcos E, Mazur A, Cardot P, Rayssiguier Y.** s.l. : J. Anim. Physiol. a. Anim. Nutr, 1990, Vol. 64, pp. 133-138.

274. **Kalaycıoğlu L, SERPEK B, NİZAMLIOĞLU M, BAŞPINAR N, TİFTİK A M.** *Biyokimya.* 1st. Konya : Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, 1998. pp. 592- 594.

275. **Laker, M F.** *Clinical Chemistry for Medical Students.* [trans.] E Ulukaya. Istanbul : Nobel Tıp Kitabevleri, 1997. pp. 23-43.

276. *Comparison of the lipoprotein profiles obtained from rat, bovine, horse, dog, rabbit and pig serum by a new two-step ultracentrifugal gradient procedure.* **Hollanders B, Mougin A, N'Diaye F, Hentz E, Aude X, Girard A.** 1, s.l. : Comp. Biochem. Physiol, 1986, Vol. 84, pp. 83-89.

277. **Lehningerl A L, Nelson D L, Cox M M.** *Principles of Biochemistry.* 2nd. New York : Worth Publishers, 1993. pp. 674-678.

278. *Human apolipoprotein A-IV binds to apolipoprotein AI/AH receptor sites and promotes cholesterol efflux from adipose cells.* **Steinmetz A, Barbaras R, Ghalim**

N, Lavey V, Fruchart J-C, Ailha ud G. s.l. : J Biol Chem, 1990, Vol. 14, pp. 7859-7863.

279. *Plasma metabolism of apolipoprotein A-IV in humans.* **Ghiselli G, Krishan S, Beigel Y, Gotto AM.** s.l. : Lipid Res, 1986, Vol. 27, pp. 813-827.

280. *High Density Lipoprotein and it's Dysfunction.* **Eren E, Yilmaz N, Aydin O.** s.l. : Open Biochem J, 2012, Vol. 6, pp. 78-93.

281. *Oxidative Stress in ischemic Brain Damage: Mechanisms of Cell Death and Potential Molecular Targets for Neuroprotection. Antioxid Redox Signal 2011; 14(8): 1505-17.192-190. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Prior W. Oxygen radicals and human disease.* **Chen H, Yoshioka H, Kim GS, Jung JE, Okami N, Sakata H, et al.** s.l. : Ann Intern Med, 1987, Vol. 107, pp. 526-645.

282. *Paraoxonase Gene Polymorphisms and Stroke Severity.* **Lazaros L, Markoula S, Kyritsis A, Georgiou I.** 5, s.l. : Eur J Neurol, 2010, Vol. 17, pp. 757-759.

283. *Relationship between Q192R Polymorphisms in Paraoxonase 1 Gene and Young ischemic.* **Liu JL, Li JP, Wang XL, Yang Y.** 13, s.l. : Stroke, 2010, Vol. 90, pp. 912-916.

284. *Structure of HDL: particle subclasses and molecular components.* **Kontush A, Lindahl M, Lhomme M,et al.** s.l. : Handb Exp Pharmacol., 2015, Vol. 224, pp. 3-51.

285. *Combined serum paraoxonase knockout/apolipoprotein E knockout mice exhibit increased lipoprotein oxidation and atherosclerosis.* **Shih DM, Xia YR, Wang XP, Miller E, Castellani LW, Subbanagounder G, et al.** 23, s.l. : J Biol Chem, 2000, Vol. 275, pp. 17527-17535.

286. *Paraoxonase 1 overexpression in mice and its effect on high-density lipoproteins.* **Oda MN, Bielicki JK, Ho TT, Berger T, Rubin EM, Forte TM.** 3, s.l. : Biochem Biophys Res Commun, 2002, Vol. 290, pp. 921-927.

287. *Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: studies in PON1-knockout mice.* **Rozenberg O, Rosenblat M, Coleman R, Shih DM, Aviram M.** 6, s.l. : Free Radic Biol Med, 2003, Vol. 34, pp. 774-784.

288. *Human serum paraoxonase 1 decreases macrophage cholesterol biosynthesis: possible role for its phospholipase-A2-like activity and lysophosphatidylcholine formation.* **Rozenberg O, Shih DM, Aviram M.** 3, s.l. : Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, Vol. 23, pp. 461-467.

289. *Oxidative stress increases the expression of the CD36 scavenger receptor and the cellular uptake of oxidized low-density lipoprotein in macrophages from atherosclerotic mice: protective role of antioxidants and of paraoxonase.* **Fuhrman B, Volkova N, Aviram M.** 2, s.l. : Atherosclerosis, 2002, Vol. 161, pp. 307-316.

290. *Increased immunolocalization of paraoxonase, clusterin, and apolipoprotein AI in the human artery wall with the progression of atherosclerosis.* **Mackness B, Hunt R, Durrington PN, Mackness MI.** 7, s.l. : Arterioscler Thromb, 1997, Vol. 17, pp. 1233-1238.

291. *Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions: PON1 esterase and peroxidase-like activities.* **Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A, et al.** 21, s.l. : Circulation, 2000, Vol. 101, pp. 2510-2517.

292. *Hydrolysis of platelet-activating factor by human serum paraoxonase.* **Rodrigo L, Mackness B, Durrington PN, Hernandez A, Mackness MI.** 1, s.l. : Biochem J, 2001, Vol. 354, pp. 1-7.

293. *The Paraoxonase Gene Polymorphism in Stroke Patients and Lipid Profile.* **Shin BS, Oh SY, Kim YS, Kim KW.** 4, s.l. : Acta Neurol Scand, 2008, Vol. 117, pp. 237-243.

294. *Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly Prospective Study.* **Mackness B, Durrington P, McElduff P, Yarnell J, Azam N, Watt M, et al.** 22, s.l. : Circulation, 2003, Vol. 107, pp. 2775-2779.

295. *Serum paraoxonase after myocardial infarction.* **Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN.** 2, s.l. : Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999, Vol. 19, pp. 330-335.

296. *Congestive heart failure and paraoxonase.* **Xie XM, Zhao SP.** 2, s.l. : Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2002, Vol. 27, pp. 157-158.

297. *High C-reactive protein and low paraoxonase1 in diabetes as risk factors for coronary heart disease.* **Mackness B, Hine D, McElduff P, Mackness M.** 2, s.l. : Atherosclerosis, 2006, Vol. 186, pp. 396-401.

298. *Correlation of plasma oxidized low-density lipoprotein levels to vascular complications and human serum paraoxonase in patients with type 2 diabetes.* **Tsuzura S, Ikeda Y, Suehiro T, Ota K, Osaki F, Arii K, et al.** 3, s.l. : Metabolism, 2004, Vol. 53, pp. 297-302.

299. *The PRIME study. Paraoxonase activity and coronary heart disease risk in healthy middle-aged males: the PRIME study.* **Troughton JA, Woodside JV, Yarnell JW, Arveiler D, Amouyel P, Ferrières J, et al.** 2, s.l. : Atherosclerosis, 2008, Vol. 197, pp. 556-563.

300. *A paraoxonase gene polymorphism, PON 1 (55), as an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in middle-aged women.* **Fortunato G, Rubba P, Panico S, Trono D, Tinto N, Mazzaccara C, et al.** 1, s.l. : Atherosclerosis, 2003, Vol. 167, pp. 141-148.

301. *Paraoxonase and atherosclerosis.* **Durrington PN, Mackness B, Mackness MI.** 4, s.l. : Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001, Vol. 21, pp. 473-80.

302. *Serum paraoxonase activity and its relationship to diabetic complications in patients with non-insulindependent diabetes mellitus.* **Ikeda Y, Suehiro T, Inoue M, Nakauchi Y, Morita T, Arii K, et al.** 5, s.l. : Metabolism, 1998, Cilt 47, s. 598-602.

303. *Geneticepidemiological evidence on genes associated with HDL cholesterol levels: a systematic in-depth review.* **Boes E, Coassin S, Kollerits B, Heid IM, Kronenberg F.** 3, s.l. : Experimental gerontology, 2009, Vol. 44, pp. 136-160.

304. *Interfacial properties of high-density lipoprotein-like lipid droplets with different lipid and apolipoprotein AI compositions.* **Koivuniemi A, Sysi-Aho M, Orešič M, Ollila S.** 10, s.l. : Biophysical journal, 2013, Vol. 104, pp. 2193-2201.

305. *HDL, atherosclerosis, and emerging therapies.* **Hafiane A, Genest J.** s.l. : Cholesterol, 2013, Vol. 891403.

306. *Obesity and dyslipidemia.* **Feingold, K R, Grunfeld C.** s.l. : National Institutes of Health, 2015, Vol. 94121.

307. *Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease.* **Rosenson RS, Brewer JrHB, Ansell BJ, Barter P, Chapman MJ, Heinecke JW, et al.** 1, s.l. : Nature reviews cardiology, 2016, Vol. 13, p. 48.

308. *HDL and the inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids.* **Navab M, Berliner JA, Subbanagounder G, Hama S, Lusis AJ, Castellani LW, et al.** 4, s.l. : Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2001, Vol. 21, pp. 481-488.

309. *Thematic review series: the immune system and atherogenesis. Lipoprotein-associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease?* **Chait A, Han CY, Oram JF, Heinecke JW.** 3, s.l. : Journal of lipid research, 2005, Vol. 46, pp. 389-403.

310. *Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis.* **Kontush A, Chapman MJ.** 3, s.l. : Pharmacological reviews, 2006, Vol. 58, pp. 342-374.

311. *Biogenesis of HDL by SAA is dependent on ABCA1 in the liver in vivo.* **Hu W, Abe-Dohmae S, Tsujita M, Iwamoto N, Ogikubo O, Otsuka T, et al.** 2, s.l. : Journal of lipid research, 2008, Vol. 49, pp. 386-393.

312. *Serum amyloid A: high-density lipoproteins interaction and cardiovascular risk.* **Zewinger S, Drechsler C, Kleber ME, Dressel A, Riffel J, Triem S, et al.** 43, s.l. : European heart journal, 2015, Vol. 36, pp. 3007-3016.

313. *Myeloperoxidase and serum amyloid A contribute to impaired in vivo reverse cholesterol transport during the acute phase response, but not group IIA secretory phospholipase A2.* **Annema W, Nijstad N, Tolle M, de Boer JF, Buijs RV, Heeringa P, et al.** 4, s.l. : Journal of lipid research, 2010, Vol. 51, pp. 743-754.

314. *Apolipoprotein AI tryptophan substitution leads to resistance to myeloperoxidasemediated loss of function.* **Peng DQ, Brubaker G, Wu Z, Zheng L, Willard B, Kinter M, et al.** 11, s.l. : Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2008, Vol. 28, pp. 2063-2070.

315. *Modification of high density lipoprotein by myeloperoxidase generates a proinflammatory particle.* **Undurti A, Huang Y, Lupica JA, Smith JD, DiDonato**

JA, Hazen SL. 45, s.l. : Journal of biological chemistry, 2009, Vol. 284, pp. 30825-30835.

316. *Baseline blood pressure, low- and high-density lipoproteins, and triglycerides and the risk of vascular events in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial.* **Amarenco P, Goldstein L B, Callahan A, et al.** s.l. : Atherosclerosis, 2009, Vol. 204, pp. 515-520.

317. *Inflammatory/antiinflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment.* **Ansell B J, Navab M, Hama S, et al.** s.l. : Circulation, 2003, Vol. 108, pp. 2751-2756.

318. *ChapmanUnraveling the complexities of the HDL lipidome.* **Kontush A, Lhomme M, Chapman M J.** s.l. : J. Lipid Res, 2013, Vol. 54, pp. 2950-2963.

319. *Inflammatory and metabolic markers and short-time outcome in patients with acute ischemic stroke in relation to TOAST subtypes Metab.* **Lehmann M F, Kallaur A P, Oliveira S R, et al.** s.l. : M.F. Lehmann, A.P. Kallaur, S.R. Oliveira, et all. Inflammatory and metabolic markers and short-time outcome in paBrain Dis, 2015, Vol. 30, pp. 1417-1428.

320. *Dysfunctional HDL in acute stroke.* **Ortiz-Munoz G, Couret D, et al.** s.l. : Atherosclerosis, 2016, Vol. 253, pp. 75-80.

321. *Serum myeloperoxidase/paraoxonase 1 ratio as potential indicator of dysfunctional high-density lipoprotein and risk stratification in coronary artery disease.* **Haraguchi Y., Toh R., Hasokawa M. et. al.** 2, s.l. : Atherosclerosis, 2014, Vol. 234, pp. 288-294.

322. *Association between HDL particles size and myeloperoxidase/paraoxonase-1 (MPO/PON1) ratio in patients with acute coronary syndrome.* **Razavi A.E., Basati G., Varshosaz J. et. al.** 6, s.l. : Acta Medica Iranica, 2013, Cilt 51, s. 365-371. 20.

323. *Lipid hydroperoxide measurement by oxidation of Fe2+ in the presence of xylenol orange. Comparison with the TBA assay and an iodometric method.* **Jiang ZY, Woollard AC, Wolff SP. et. al.** 10, s.l. : Lipids, 1991, Cilt 26, s. 853-6.

324. *The global and regional burden of stroke.* **., Hankey G.** s.l. : The lancet global health, 2013, Cilt 1, s. e239-e40.

325. *Akut İnmeli Olgularda Acil Müdahaleyi Etkileyen Faktörlerin İ r d e l e n m e s i.* **Keskin Ö, Kalemoğlu M, Deniz T.** 4, s.l. : Turk J Emerg Med 2004, 2004, Vol. 4, pp. 160-64.

326. *Akut İnmeli Olgularda Hastane Öncesi G e c i k m e Nedenlerinin İrdelenmesi.* **Keskin Ö, Kalemoğlu M, Ulusoy E, et al.** s.l. : Nobel Medicus Online Dergi., 2005, Vol. 11, pp. 14-17.

327. *American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics–2012 update: a report from the American Heart Association.* **Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al.** s.l. : Circulation, 2012, Cilt 125, s. 188-197.

328. *Serebrovasküler Hastalıklar.* **Ropper AH, Brown RH.** [ed.] Bebek N Çoban O. Ankara : Güneş Kitapevi, 2006, Vol. 8.

329. *Serebrovasküler hastalıklar.* **Kumral E, Balkır K.** [ed.] Balkan S. Ankara : Güneş Kitapevi, 2002, Vol. 1, pp. 38-40.

330. *Diagnosis and treatment of ischemic stroke.* **MJ., Alberts.** s.l. : Am J Med, 1999, Vol. 106, pp. 211–21.

331. *Vascular diseases.* **PL., Sacco.** [ed.] Rowland LP Merrit. s.l. : Merrit's neurology. 10th ed. Hagerstown:Williams&Wilkins, 2000, pp. 177-85.

332. *Treatment of acute ischemic stroke.* **Lewandowski C, Barsan W.** s.l. : Ann Emerg Med, 2001, Vol. 37, pp. 202-16.

333. *Global and regional burden of disease a n d risk factors, 2001: systematic analysis of population health data.* **Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al.** s.l. : Lancet, 2006, Vol. 367, pp. 1747- 1757.

334. *Progressive cerebral ischemia antedates cerebrovascular symptoms by two years.* **Meyer JS, Rogers RL, Mortel KF.** s.l. : Ann Neurol, 1984, Vol. 16, pp. 305-313.

335. *Decreased cerebral blood flow precedes multiinfarct dementia, but follows senile dementia of Alzheimer's type.* **Rogers RL, Meyer JS, Mortel KF, et al.** s.l. : Neurology, 1986, Vol. 36, pp. 1-6.

336. *Hyperlipidemia Is a Risk Factor for Decreased Cerebral Perfusion and Stroke.* **Meyer JS, Rogers RL, Mortel KF,et al.** 4, s.l. : Arch Neurol, 1987, Vol. 44, pp. 418–422.

337. *Higher serum triglyceride level in patients with acute ischemic stroke is associated with lower infarct volume on CT brain scans.* **Pikija S, Milevcić D, Trkulja V, et al.** 2, s.l. : Eur Neurol., 2006, Vol. 55, pp. 89-92.

338. *A lower serum triglyceride level is associated with increased stroke severity.* **Dziedzic T, Slowik A, Gryz EA, et al.** s.l. : Stroke, 2004, Vol. 35, pp. 151–152.

339. *Low triglyceride, not low cholesterol concentration, independently predicts poor outcome following acute stroke.* **Weir CJ, Sattar N, Walters MR, et al.** 1, s.l. : Cerebrovasc Dis., 2003, Vol. 16, pp. 76-82.

340. *Myeloperoxidase deficiency phagocytic defects, I: abnormalities outside of the respiratory burst.* **WM, Nauseef.** s.l. : Hematol Oncol Clin North Am., 1988, Vol. 2, pp. 135-58.

341. *Primary inherited defects in neutrophil function: etiology and treatment.* **Malech HL, Nauseef WM.** s.l. : Semin Hematol, 1997, Vol. 34, pp. 279-90.

342. *Mass spectrometric quantification of amino acid oxidation products in proteins: insights into pathways that promote LDL oxidation in the human artery wall.* **JW, Heinecke.** s.l. : FASEB J, 1999, Vol. 13, pp. 1113-1120.

343. *Myeloperoxidase-generated oxidants and atherosclerosis.* **Podrez EA, Abu-Soud HM, Hazen SL.** s.l. : Free Radic Biol Med., 2000, Vol. 28, pp. 1717-25.

344. *Expression of neutrophil and monocyte CD11B/CD18 adhesion molecules at different sites of the coronary tree in unstable angina pectoris.* **de Servi S, Mazzone A, Ricevuti G, et al.** s.l. : Am J Cardiol, 1996, Vol. 78, pp. 564-8.

345. *Widespread coronary inflammation in unstable angina.* **Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, et al.** s.l. : N Engl J Med., 2002, Vol. 347, pp. 5-12.

346. *Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death.* **Davies MJ, Thomas A.** s.l. : N Engl J Med., 1984, Vol. 310, pp. 1137-40.

347. *Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. Circulation.* **Naruko T, Ueda M, Haze K, et al.** 2002, Vol. 106, pp. 2894-900.

348. *3-Chlorotyrosine, a specific marker of myeloperoxidase-catalyzed oxidation, is markedly ele- vated in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic intima.* **Hazen SL, Heinecke JW.** s.l. : J Clin Invest, 1997, Vol. 99, pp. 2075-81.

349. *Mass spectrometric quantification of amino acid oxidation products in proteins: insights into pathways that promote LDL oxidation in the human artery wall.* **JW., Heinecke.** s.l. : FASEB J., 1999, Vol. 13, pp. 1113-1120.

350. *Myeloperoxidase-generated oxidants and atherosclerosis.* **Podrez EA, Abu-Soud HM, Hazen SL.** s.l. : Free Radic Biol Med., 2000, Vol. 28, pp. 1717-25.

351. *Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions.* **Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, et al.** s.l. : J Clin Invest, 1994, Vol. 94, pp. 437-44.

352. *Elevated levels of protein-bound p-hydroxyphenylacetaldehyde, an amino acid-derived aldehyde generated by myeloperoxidase.* **Hazen S L, Gaut JP, Crowley JR, et al.** s.l. : Biochem J., 2000, Cilt 352, s. 693-699.

353. *p-Hydroxyphenylacetaldehyde, an aldehyde generated by myeloperoxidase, modifies phospholipid amino groups of low density lipoprotein in human atherosclerotic intima.* **Heller JI, Crowley JR, Hazen SL, et al.** s.l. : J Biol Chem., 2000, Vol. 275, pp. 9957-62.

354. *Extensive nitration of protein tyrosines in human atherosclerosis detected by immunohistochemistry. Biol Chem Hoppe Seyler.* **Beckmann JS, Ye YZ, Anderson PG, et al.** 1994, Vol. 375, pp. 81-8. .

355. *Increased serum malondialdehyde levels in chronic stage of ıschemic stroke.* **Bir LS, Demir S, Rota S, et al.** s.l. : Tohoku J Exp Med., 2006, Vol. 208, pp. 33-9.

356. *Plasma myeloperoxidase levels in patients with acute ischemic stroke.* **Cojocaru IM, Cojocaru M, et al.** s.l. : Rom J Intern Med., 2010, Vol. 48:, pp. 101-4. .

357. *Atherosclerosis an inflammatory disease.* **R., Ross.** s.l. : N Engl J Med, 1999, Vol. 340, pp. 115-26.

358. *Ranjan psoroptic mange infestation increases oxidative stress and decreases antioxidant status in sheep. Veterinary Parasitology.* **Dimri U, Sharma MC, Yamdagni A,et al.** 2010, Vol. 168, pp. 318-322.

359. *Free radicals, antioxidants and nutrition.* **Fang YZ, Yang S, Wu G.** s.l. : Nutrition, 2002, Vol. 18, pp. 872-879.

360. *Bioavailability and antioxidant capacity of plant extracts rich in polyphenols, given as a single acute dose, in sheep made highly susceptible to lipoperoxidation.* **Gladine C, Rock E, Morand C, et al.** s.l. : British Journal of Nutrition, 2007, Vol. 98, p. 69.

361. *Cytokines and adhesion molecules in stroke and related diseases.* **., Kim JS.** s.l. : J Neurol Sci., 1996, Vol. 137, pp. 69-78.

362. *The rol of inflamation and cytokines in brain injury.* **Arvin B, Neville LF, Barone FC, et al.** s.l. : Neurosci Biobehav Rev., 1996, Vol. 20, pp. 445-52.

363. *Acute Phase Response: Implication in ST-segment Elevation Myocardial Infarction.* **Eren E, Ellidag HY, Yılmaz A, et al.** s.l. : Open Biochem J, 2014, Vol. 8, pp. 44-51.

364. *High Density Lipoprotein and it's Dysfunction.* **Eren E, Yilmaz N, Aydin O.** s.l. : Open Biochem J., 2012, Vol. 6, pp. 78-93.

365. *The top 100 papers.* **Van Noorden R, Maher B, Nuzzo R.** s.l. : Nature, 2014, Vol. 514, pp. 550–3.

366. *Homocysteine, Paraoxonase-1 and Vascular Endothelial Dysfunction: Omnibus viis Romam Pervenitur.* **Eren E, Ellidag HY, Aydin O, et al.** 9, s.l. : J Clin Diagn Res., 2014, Vol. 8, pp. CE01-4.

367. *C- reactive protein and white blood cell count increases in the first 24 hours after acute stroke.* **Christensen H, Boysen G.** s.l. : Cerebrovasc Dis, 2004, Vol. 18, pp. 214- 219.

368. *Predictive value of white blood cell count on admission for in- hospital mortality in acute stroke patients.* **Kazmierski R, Guzik P, Ambrosius W, et al.** s.l. : Clinical Neurology and Neurosurgery, 2004, Vol. 107, pp. 38- 43.

369. *Peripheral white blood cell count in cerebral ischemic infarction.* **Pozilli C, Lenzi GL, Argentino C, et al.** s.l. : Acta Neurol Scand, 1985, Vol. 71, pp. 396- 400.

370. *A case control study of some hematological and biochemical variables in acute stroke and their prognostic value. Neuroepidemiology.* **Woo J, Lau E, Kay R, et al.** 1990, Vol. 9, pp. 315- 320.

371. *Paraoxonases-1, -2 and -3: What are their Functions?* **Clement E. Furlonga, Judit Marsillacha, et al.** 259(Pt B), s.l. : Jarvika Chem Biol Interact, 2016, Vol. 25, pp. 51–62.

372. *Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation andpreserves its functions. A possibleperoxidative role for paraoxonase.* **Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, et al.** s.l. : Erciyes Medical Journal, p. 26.

373. *Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidised low density lipoprotein.* **Watson AD, Berliner JA, Hama SY, et al.** s.l. : J Clin Invest, 1995, Vol. 96, pp. 2882-2891.

374. *Structural and functional diversity of paraoxonases.* **BN., La Du.** s.l. : Nat Med, 1996, Vol. 2, pp. 1186- 1187.

375. *The effect of free radical scavenger on the oxidation of lowdensity lipoproteins by macrophages.* **Wilkins GM, Leae DS.** s.l. : Biochim Biophys Acta, 1994, Vol. 1215, pp. 250-258 .

376. *Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus.* **Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, et al.** s.l. : Atherosclerosis, 1991, Vol. 86, pp. 193-199.

377. *Serum paraoxonase activity changes in uremic and kidney-transplanted patients.* **Paragh G, Asztalos LK, Seres I, et al.** s.l. : Nephron, 1999, Vol. 83, pp. 126-131.

378. *HDL, its enzymes and its potential to influence lipid peroxidation.* **Mackness MI, Durrington PN.** s.l. : Atherosclerosis, 1995, Vol. 115, pp. 243-53.

379. *Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein.* **Mackness MI, Arrol S, Durrington PN.** s.l. : FEBS Lett, 1991, Vol. 286, pp. 152–54.

380. *Relation of Paraoxonase1, Arylesterase and Lipid Profile in Ischemic Stroke Patients.* **Chawhan SS, Mogarekar MR, Wagh RV, Das RR, et al.** 11, s.l. : J Clin Diagn Res., 2015, Vol. 9, pp. BC01-3.

381. *Decreased paraoxonase -1 activity is a risk factor for ischemic stroke in Koreans.* **Kim NS, Kang K, Cha MH, et al.** s.l. : Biochem Biophysl Res Commun, 2007, Vol. 364, pp. 157-62 .

382. *Akut İskemik Stroke Hastalarında Paraoksonaz-1 Enzim Aktivitesinin Etkilenen Alan Hacmi ve İnme Süresi ile İlişkisinin Araştırılması.* **S., ATMACA.** s.l. : Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Acil Tıp Uzmanlık Tezi, 2019, pp. 1-89.

383. *Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence.* **Valko M, Izakovic M, Mazur M, et al.** 1-2, s.l. : Mol. Cell. Biochem, 2004, Vol. 266, pp. 7-56.

384. *Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal.* **Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S.** s.l. : Oxid Med Cell Longev, 2014, Vol. 2014, pp. 360-438.

385. *A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status.* **O., Erel.** 12, s.l. : Clinical Biochemistry, 2005, Vol. 38, pp. 1103-11 .

386. *Increased DNA damage and oxidative stress among silver jewelry workers.* **Aktepe N, Kocyigit A, Yukselten Y, et al.** 2, s.l. : Biological Trace Element Research, 2015, Vol. 164, pp. 185-91.

387. *Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia.* **Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C, NguyenKhoa T, Nguyen AT, et al.** 5, s.l. : Kidney International, 1996, Vol. 49, pp. 1304-13.

388. *Ferrous ion oxidation in presence of xylenol orange for detection of lipid hydroperoxides in plasma.* **J., Nourooz-Zadeh.** s.l. : Methods in Enzymology, 1998, Vol. 300, pp. 58-62.

389. *Serum lipid hydroperoxide levels and paraoxonase activity in patients with lung, breast, and colorectal cancer.* **Balci H, Genc H, Papila C, et al.** 3, s.l. : Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2012, Vol. 26, pp. 155-60.

390. *Serum C-reactive protein and lipid hydroperoxides in predicting short-term clinical outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage.* **Alexandrova ML, Danovska MP.** s.l. : J Clin Neurosci, Vol. 18, pp. 247-252.

391. *Evaluating the Role of Oxidative Stress in Acute Ischemic Stroke.* **Bindu Menon, Krishnan Ramalingam, Rajeev Kumar.** s.l. : J Neurosci Rural Pract, 2020, Vol. 11, pp. 156–159.

392. *Influence of the site of arterial occlusion on multiple baseline hemodynamic MRI parameters and post-thrombolytic recanalization in acute stroke.* **Derex, L., Hermier, M., Adeleine, P. et al.** s.l. : Neuroradiology, 2004, Vol. 46, pp. 883–887 .

393. *Is the Association of National Institutes of Health Stroke Scale Scores and Acute Magnetic Resonance Imaging Stroke Volume Equal for Patients With Right- and Left-Hemisphere Ischemic Stroke?* **John N. Fink, MB, ChB, et al. .** 4, s.l. : Stroke, Vol. 33, pp. 954-958.

394. *Elevated glucose level adversely affects infarct volume growth and neurological deterioration in non-diabetic stroke patients, but not diabetic stroke patients European Journal of Neurology.* **T. Shimoyama, K. Kimura, J. Uemura et al.** 2014, Vol. 21, pp. 402–410.

395. *Calcium in Ischemic Cell Death.* **Kristián, T ve Siesjö, Bo K.** 1998, Stroke, Cilt 29, s. 705-718.

396. *Incidence of the major stroke subtypes: initial findings from the North East Melbourne stroke incidence study (NEMESIS).* **Thrift, A G, et al., et al.** 8, 2001, Stroke, Cilt 32, s. 1732-1738.

397. *Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study.* **Wolf, P A, et al., et al.** 11, 1992, Stroke, Cilt 23, s. 1551-1555.

398. *Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989.* **Brown, RD, et al., et al.** 3, s.l. : Stroke, 1996, Cilt 27, s. 373-380.

399. *Pregnancy and the risk of stroke.* **Kittner, S J, et al., et al.** 11, s.l. : N Engl J Med, 1996, Cilt 335, s. 768-774.

400. *Number of pregnancies and risk for stroke and stroke subtypes.* **Qureshi, A I, et al., et al.** 2, s.l. : Arch Neurol., 1997, Cilt 54, s. 203-206.

401. *Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes: a family history study.* **Jerrard-Dunne, Paula, et al., et al.** 6, s.l. : Stroke, 2003, Cilt 34, s. 1364-1369.

402. *Stroke in the People's Republic of China. I. Geographic Variations in Incidence and Risk Factors.* **He, Jiang, et al., et al.** 12, s.l. : Stroke, 1995, Cilt 26, s. 2222-2227.

403. *Ethnic differences in stroke mortality between non-Hispanic whites, Hispanic whites, and blacks. The National Longitudinal Mortality Study.* **Howard, G, et al., et al.** s.l. : Stroke, 1994, Vol. 25, pp. 2120-2125.

404. *Time course of the apparent diffusion coefficient (ADC) abnormality in human stroke.* **Schlaug G, Siewert B, Benfield A, Edelman RR, Warach S.** s.l. : Neurology, 1997, Vol. 49, pp. 113-119.

405. *Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats.* **Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, et al.** s.l. : AJNR Am J Neuroradiol, 1990, Vol. 11, pp. 423-429.

406. *MR imaging of cerebral ischemia: findings in the first 24 hours.* **Yuh WTC, Crain MR, Loes DJ, et al.** s.l. : AJNR Am J Neuroradiol, 1991, Vol. 12, pp. 621-629.

407. *Subcortical low intensity in early cortical ischemia.* **Ida M, Mizunuma K, Hata Y, et al.** s.l. : AJNR Am J Neuroradiol, 1994, Vol. 15, pp. 1387-1393.

408. *A comparison of fast spin-echo, fluid attenuated inversion-recovery, and diffusion-weighted MR imaging in the first 10 days after cerebral infarction.* **Ricci PE, Burdette JH, Elster AD, et al.** s.l. : AJNR Am J Neuroradiol, 1999, Vol. 20, pp. 1535-1542.

409. *Clinical aspects of diffusion weighted imaging.* **Moseley ME, Butts K, Yenari MA, Marks M, de Crespigny A.** s.l. : NMR Biomed, 1995, Vol. 8, pp. 387-396.

410. *Echo-planar imaging of intravoxel motion.* **Turner R, Le Bihan D, Maier J, et al.** s.l. : Radiology, 1990, Vol. 17, pp. 407-414.

411. *MR diffusion imaging of cerebral infarction in humans.* **Chien D, Kwong KK, Gress DR, Bounanno FS, Buxton RB, Rosen BR.** s.l. : AJNR, 1992, Vol. 13, pp. 1097-1102.

412. *Time course of ADC changes in ischemic stroke: beyond the human eye!* **Nagesh V, Welch KM, Windham JP, et al.** s.l. : Stroke, 1998, Vol. 29, pp. 1778-1882.

413. *Human genetics of HDL: insight into particle metabolism and function.* **Brunham LR, Hayden MR.** s.l. : Progress in lipid research, 2015, Vol. 58, pp. 14-25.

414. **Camcı, C.** Granülositler ve monositlerin hastalıkları. [ed.] Sağlıker Y. *Harrıson İç Hastalıkları Prensipleri.* 15. Adana : Nobel Tıp Kitabevleri, 2004, pp. 366-374.

415. *Treatment of acute ischemic stroke.* **Lewandowski C, Barsan W.** s.l. : Ann Emerg Med, 2001, Cilt 37, s. 202-16.

416. *İskemik inme. İn: Kutluk K. Epidemiyoloji.* **K., Kutluk.** İstanbul : Nobel Tıp Kitapevi, 2004, s. 1-4.

417. *İnme epidemiyolojisi Edt Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar.* **E., Kumral.** Antalya : Güneş Kitapevi, 2005, pp. 39-56.

418. *Risk of stroke in long-term dialysis patients compared with the general population.* **Wang H.H, Hung S.Y, Sung J.M, et.al.** s.l. : Am J Kidney Dis, 2014, Vol. 63, pp. 604- 611.

419. *Incidence of strokes and its prognosis in patients on maintenance hemodialysis.* **Onoyama K, Kumagai H, Miishima T, et. al.** s.l. : Jpn. Heart J, 1986, Vol. 27, pp. 685-691.

420. *Beyin damar hastalıklarında tanımlar, sınıflama, epidemiyoloji ve risk faktörleri In: Ö g e AE, editör.* **Ç., Oğuzhan.** s.l. : Nöroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2004, pp. s. 193-4.

421. *Hospital cost of ischemic stroke and intracerebral hemorrhage in Japanese stroke centers.* **Yoneda Y, Okuda S, Hamada R, et al.** s.l. : Health Policy, 2005, Vol. 73, pp. 202-11.

422. *Association between inflammation and hemostatic markers in atherothrombotic stroke.* **Reganon E, Vila V, Martínez-Sales V, et al.** s.l. : Thromb Res, 2003, Vol. 112, pp. 217-21. .

423. *Stroke patients' knowledge of stroke. Influence on time to presentation.* **Williams LS, Bruno A, Rouch D, et al.** s.l. : Stroke, 1997, Vol. 28, pp. 912-5. .

424. *İnme Popülasyonun Demografik Özellikleri ve G e ç Acil Servis Başvurularının Yeni Tedavi Yaklaşımları Üzerine Etkisi.* **Hakbilir O, Çete Y, Göksu E, et al.** 3, s.l. : Turk J Emerg Med, 2006, Vol. 6, pp. 132- 138 .

425. *Acil Servise İskemik İnme Nedeniyle Başvuran Hastalarda Hastane İçi Mortalitenin Belirlenmesinde Kardiyak Belirteçlerin Rolü.* **Gürger M, Bozdemir MN, Yıldız M, et al.** 2, s.l. : Turk J Emerg Med, 2008, Vol. 8, pp. 59-66.

426. *Estrogen and ischemic neuroprotection: an integrated view.* **McCullough LD, Hurn PD.** 5, s.l. : Trends in endocrinology and metabolism, 2003, Vol. 14, pp. 228-235.

427. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial.* **Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.** 3, s.l. : Jama, 2002, Vol. 288, pp. 321-333.

428. *Hormone therapy and cerebrovascular events: a population-based nested case-control study.* **Arana A, Varas C, Gonzalez-Perez A, et al.** 5, s.l. : Menopause, 2006, Vol. 13, pp. 730-736. .

429. *Stroke in Women: What is Different?* **Jamieson DG, Skliut M.** 4, s.l. : Current Atherosclerosis Reports, 2010, Vol. 12, pp. 236-243. .

430. *Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes.* **Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, et al.** 10, s.l. : The Lancet Neurology, 2008, Vol. 7, pp. 915-926.

431. *Estrogen and oxidative stress: A novel mechanism that may increase the risk for cardiovascular disease in women.* **White RE, Gerrity R, Barman SA, et al.** 11, s.l. : Steroids, 2010, Vol. 75, pp. 788-793.

432. *The metabolic syndrome is a stronger risk factor for early carotid atherosclerosis in women than in men.* **Iglseder B, Cip P, Malaimare L, et al.** 6, s.l. : Stroke, 2005, Vol. 36, pp. 1212-1217.

433.[Çevrimiçi]https://www.hemensaglik.com/Uploads/PageContentImages/29992/gecici-iskemik-atak.jpg .

434. *Pathology, anatomy and pathophysiology of stroke.* **Caplan LR, Liebeskind DS.** s.l. : New York: Cambridge University Press, 2016, Vol. 36, pp. 19-31.

435. *Increased plasma levels of lipid hydroperoxidasein patients with ischemic stroke.* **Polidori MC, Frei B, Cherubini A, Nelles G, Rordorf G, et al.** s.l. : Free Radicals. Bio Med., 1998, Vol. 25, pp. 561–7.

436. *Structure of HDL: particle subclasses and molecular components.* **Kontush A, Lindahl M, Lhomme M, et al.** s.l. : Handb Exp Pharmacol., 2015, Vol. 224, pp. 3-51.

EKLER

1.HASTA ANAMNEZ FORMU

1-**KİMLİK BİLGİLERİ**
Adı soyadı:
Yaş:
Cinsiyet:
Irk:
Doğum yeri/ Yaşadığı yer:
Medeni hali (Bekar/evli/dul):
Meslek:
Adres:
Öykünün kimden alındığı:
2- ŞİKAYET:
3- ÖYKÜ (HİKAYE-ANAMNEZ)
4- ÖZGEÇMİŞ VE ALIŞKANLIKLAR
Kullanılan ilaçlar:
Kronik hastalıklar :
Hipertansiyon
Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları :
Diyabet:
Dislipidemi:
Kanser:
Geçirilmiş İnme:
Alerji:
Operasyon ve Travma:
Hastaneye yatma:
Alışkanlıklar:
Sigara :
Alkol, diğer :
Diğer:
5- SOY GEÇMİŞ :
6.NÖROLOJİK MUAYENE
1.HANGİ ELİNİ KULLANDIĞI
2.UYANIKLIK DURUMU VE GENEL GÖRÜNÜM
3.KONUŞMA BOZUKLUĞU :
4.KRANYAL SİNİRLER:

I:*Koku algılama ve ayırdetme*
II:*Görme keskinliği:*
Görme alanı:
Fundus:
III, IV, VI:
Göz hareketleri :
Konvejans :
Pupillalar :
Nistagmus :
5. MOTOR SİSTEM :
KAS KUVVETİ :
0/5 1/5 2/5 3/5 4/5 5/5
Kas adı:
PAREZİ TESTLERİ
Üst Extremite:
Alt Extremite:
TONUS :
TROFİSİTE :
İSTEMSİZ HAREKET:
6. DUYU:
Subjektif :
Objektif :
Yüzeyel :
Derin :
Kortikal :
7.KOORDİNASYON VE ATAKSİ :
Üst Extremite:
Alt Extremite :
8.REFLEKSLER:
TENDON REFLEKSLERİ:
1.0= Kayıp
2. Azalmış+/-
3. Normal +
4. Canlı ++
5. Artmış +++
6.Polikinetik ++++
YÜZEYEL REFLEKSLER :
Karın derisi:
Kremaster:
Anal reflex:
PATOLOJİK REFLEKSLER:
Babinski:
Hoffmann:
Klonus:

9. DURUŞ VE YÜRÜYÜŞ :

10.MENTAL MUAYENE:

11.AFAZİ, APRAKSİ, AGNOZİ:

12.EK BULGULAR:

ÖNTANI :

İNME ALT TİPİ:

KARDİYOEMBOLİK İNME:

ATEROSKLEROTİK İNME:

KÜÇÜK DAMAR HASTALIKLARINA BAĞLI İNME:

DİĞER:

ARAŞTIRMA VE TEDAVİ PLANI :

7.LABORATUVAR BULGULARI

7.1.Eritrosit Çalışmaları

1.HBA1 C

7.2.Serum Elektrolitleri:

1.Glukoz

7.3.Lipoprotein Profili:

1.Kolesterol (200 mg / dL'den az):

2.Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) (30 ila 70 mg / Dl):

3.Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) (130 mg / dL'den az):

4.Trigliseritler (150 mg / dL'den az):

Diğer:

1.Serum Disfonksiyonel HDL:

2.Serum Myeloperoksidaz:

3.Serum Lipid Peroksidaz:

4.Serum MPO/PON

8.Kranyel Manyetik Rezonans Grafi(MRG):

Enfarkt Lokasyon:

Enfarkt Volümü:

9.Klinik Dizabilite Değerlendirme Ölçeği

Geliş NIHSS:

Taburculuk NIHSS:

Taburculuk mRS:

1. National Institutes of Health Stroke Scale İnme Ölçeği

1a- Bilinç Düzeyi	Uyanık	0
	Hafif uyarıya hemen cevap veriyor	1
	Israrlı veya güçlü veya ağrılı uyarana cevap veriyor	2
	Cevapsız veya sadece refleks cevabı var	3
1b- Bilinç Düzeyi Soruları	İki soruya doğru cevap	0
	Bir soruya doğru cevap (veya entübe, dizatri, dilimizi	1
	İki soruya yanlış cevap, afazik veya koma	2
1c- Bilinç Düzeyi Emirleri	İkisini de yapıyor	0
	Birisini yapıyor	1
	Hiçbirisini yapamıyor	2
2- Bakış	Normal	0
	Parsiyel bakış parezisi, bir veya iki gözde bakış parezisi	1
	Gözlerde zorlu deviasyon, total parezi (okülosefalik refleks ile düzelme	2
3- Görme Alanı	Vizüel kayıp yok	0
	Parsiyel hemianopsi	1
	Komplet hemianopsi	2
	Bilateral hemianopsi veya körlük (kortikal körlük dahil)	3
4- Fasiyal Parezi (Bilinç kapalı ise ağrılı	Yok, simetrik hareket ediyor	0
	Hafif parezi, nazolabial oluk silik, asimetrik gülümseme	1
	Alt yüz parsiyel parezi (tam/tama yakın)	2
5- Motor Kuvvet (Kollar/Bacaklar	Normal	0
	Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz)	1
	Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)	2
	Minimal hareket var	3
	Hiç hareket yok	4
	Ampute	x
6- Ataksi	Yok	0
	Tek ekstremitede var	1
	Üst ve alt ekstremitede var	2
	Değerlendirilemiyor	3

7- Duyu	Normal Hafif-orta şiddette tek taraflı kayıp ama hasta dokunuşu hissediyor veya afazik veya uyanıklık bozukluğu Tek taraflı tam kayıp (hasta dokunuşu bile algılamıyor veya iki taraflı duyu kaybı veya yanıt vermiyor veya kuadriplejik	0 1 2
8- Konuşma	Normal Hafif-orta şiddette afazi (zor ama kısmen bilgi alışverişi var) Ağır afazi (hiç bilgi alışverişi yok) Sözel ifade ve anlama yok veya komada	0 1 2 3
9- Dizartri	Yok Hafif-orta şiddette dizartri, anlaşılıyor Anlaşılmaz artikülasyon, anartri veya mutizm	0 1 2
10- İhmal	Yok, değerlendirilemedi (görme kaybı varsa duysal söndürme olmamalı) Tek modalitede söndürme Birden fazla modalitede ihmal	0 1 2

2.Modifiye Rankin Skalası

0) Semptom yok 1) Semptom varlığına rağmen, anlamlı işgörmezlik yok (Günlük yaşamın tüm olağan işlerini yapabiliyor) 2) Ilımlı işgörmezlik (Eskiden yaptığı bazı aktiviteleri yapamıyor fakat kendi işlerini yardımsız yürütebiliyor) 3) Orta derecede işgörmezlik (Bazı yardımlara ihtiyaç duysa da yardımsız yürüyebiliyor) 4) Orta-şiddetli işgörmezlik (Yardımsız yürüyemiyor, kendi bedensel gereksinimlerini yardımsız yapamıyor) 5) Şiddetli işgörmezlik (Yatağa bağımlı, inkontinansı var, sürekli bakıma gereksiniyor) 6) Ölüm