



T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**Akut İskemik ve Hemorajik İnme Olgularının Ayrımında
Oksidatif Stres Parametrelerinin ve Lenfosit DNA Hasarının
Tanısal Rolünün Araştırılması**

UZMANLIK TEZİ

Tezi Hazırlayan
Dr. Ökkeş Taha KÜÇÜKDAĞLI

Tez Danışmanı
Doç.Dr. Özgür SÖĞÜT

İSTANBUL

(2015)



T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**Akut İskemik ve Hemorajik İnme Olgularının Ayrımında
Oksidatif Stres Parametrelerinin ve Lenfosit DNA Hasarının
Tanısal Rolünün Araştırılması**

UZMANLIK TEZİ

Tezi Hazırlayan
Dr. Ökkeş Taha KÜÇÜKDAĞLI

Tez Danışmanı
Doç.Dr. Özgür SÖĞÜT

İSTANBUL

(2015)

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin hoşgörüsü ve sabırla bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, akademik ve insani değerlerini örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Özgür SÖĞÜT' e;

Acil Tıp uzmanlık eğitimime başladığım ilk günlerde tanıdığım ve tanımaktan büyük mutluluk duyduğum her zaman bir arkadaş ve ağabey yakınlığında olan ilk uzmanlarım Yrd.Doç.Dr. Ferudun KOYUNCU ve Yrd. Doç. Dr. Ali DUR' a, mesleğine ve insanlara duyduğu inanılmaz sevgi ile herkesin takdirini kazanan ilk kıdemlim Uzm. Dr. Nazmiye ULU' ya, asistanlığa başladığım ilk günden itibaren Acil Tıp'ın tüm zorluklarıyla birlikte mücadele ettiğimiz, tanımaktan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum eşkıdemim Uzm. Dr. Eda YİĞİT' e;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim Uzm.Dr. Bedia GÜLEN, Uzm. Dr. Mehmet YİĞİT, Uzm. Dr. Cemil CİVELEK, Yrd. Doç. Dr. Kenan Ahmet TÜRKDOĞAN, Yrd. Doç. Dr. Ertan SÖNMEZ' e, asistanlık sürecimi güzelleştiren sevgili asistan arkadaşlarıma ve tüm acil servis çalışanlarına,

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan, mutluluklarını beni mutlu etmeye bağlamış canım anne ve babama, onların kardeşi olmanın hayatımdaki en büyük şanslardan biri olduğunu düşündüğüm ablam Feyza KÜÇÜKDAĞLI ve ağabeyim Halil KÜÇÜKDAĞLI' ya,

Yaşam boyu tüm mücadelelerimde ufku, vizyonu ve sevgisiyle beni hep en doğru şekilde yönlendiren, hayatımdaki tüm başarıların görünmeyen kahramanı, her nöbette özlediğim sevgili eşim Pınar KÜÇÜKDAĞLI' ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ökkeş Taha KÜÇÜKDAĞLI

ÖZET

Akut İskemik ve Hemorajik İnme Olgularının Ayrımında Oksidatif Stres Parametrelerinin ve Lenfosit DNA Hasarının Tanısal Rolünün Araştırılması

Amaç: Bu çalışmada acil serviste klinik ve radyolojik bulgularla akut inme tanısı konulan erişkin hastalarda inme tipinin ayrımında ve hastalığın ciddiyetinin belirlenmesinde serum oksidatif stres parametrelerinin ve lenfosit DNA hasarı düzeylerinin prediktif bir değeri olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine; Mayıs 2014-Ekim 2014 tarihleri arasında başvuran ve akut inme tanısı konulan 66 erişkin hasta prospektif olarak çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların 42'si iskemik inme ve 24'ü hemorajik inme olguları idi. Kontrol grubu olarak 35 sağlıklı gönüllü dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen olgular, anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılarak iskemik inme olguları ve hemorajik inme olguları şeklinde ayırıcı tanı yapılarak iki gruba ayrıldı. Her iki hasta grubundan da semptomların başlangıcından itibaren ilk 24 saat içinde plazma oksidatif stres parametreleri olarak total oksidan seviye (TOS), total antioksidan seviye (TAS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) değerleri ve lenfosit DNA hasarı düzeyleri çalışıldı. İskemik ve hemorajik inme olguları anamnez ve fizik muayene bulguları ile Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası (NIHSS)'na göre 1.grup; NIH, 0-6 puan, hafif-orta, 2. grup; NIH, 7-15 puan, orta-ağır ve 3. grup; NIH, 16-42 puan, ağır-çok ağır şeklinde, inme ciddiyetine göre üç gruba ayrıldı. Gruplar arasında oksidatif stres parametreleri olarak TOS, TAS ve OSİ değerleri ve DNA hasarı düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, inme grubunda serum TAS, TOS, OSİ değerlerinin ve lenfosit DNA hasarı düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde yükseldiği saptandı (bütün parametreler için $p<0,05$). İnmenin tipinin belirleyiciliği açısından gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında plazma DNA hasarı düzeyleri ve OSİ değerleri bakımından anlamlı fark saptanmadı (her iki parametre için $p>0,005$). İskemik inme olgularında hemorajik inmeli olgularla karşılaştırıldığında plazma TAS ve TOS değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde yüksek olduğu saptandı (her iki parametre için $p<0,001$). NIHSS' ya göre gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında plazma TAS, TOS ve OSİ değerleri bakımından anlamlı fark saptanmadı (bütün parametreler için $p>0,005$). Fakat inme ciddiyeti arttıkça (grup 1'den grup 3'e doğru) plazma DNA hasarı düzeylerinde anlamlı artış olduğu gözlemlendi ($p<0,001$).

Sonuç: Akut inme geçiren hastalarda erken dönemde, oksidatif stresin erken biyolojik belirteçleri olarak plazma TOS ve TAS değerlerinin inme tipinin ayırımında, radyolojik görüntüleme yöntemlerine yardımcı olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Yine, bu hastalarda erken dönemde serum lenfosit DNA hasarı düzeylerinin; inmede kullanılan skalalara alternatif ve objektif bir biyolojik belirteç olarak inme ciddiyetini göstermede kullanılabileceğini belirtmek istiyoruz.

Anahtar Kelimeler: İnme, TOS, TAS, lenfosit DNA hasarı, iskemik inme, hemorajik inme.



ABSTRACT

The diagnostic role of oxidative stress parameters and lymphocyte DNA damage in discrimination of acute ischemic and hemorrhagic stroke

Objective: This study aimed to analyse whether serum oxidative stress parameters and lymphocyte DNA damage have predictive value in the discrimination of stroke type and determination of disease severity in adult patients diagnosed with acute stroke via clinical and radiological findings in the emergency department.

Materials and Methods: A total of 66 adult patients who admitted to the Department of Emergency Medicine, Bezmialem Vakif University Faculty of Medicine between May 2014 and October 2014 and diagnosed with acute stroke were prospectively included in the study. Of the cases, 42 were ischemic stroke and 24 were hemorrhagic stroke. As a control group, 35 eligible healthy volunteers were enrolled. Differential diagnosis was established through patients' history, physical examination, laboratory and imaging methods and the patients participating in the study were divided into two groups as ischemic stroke and hemorrhagic stroke cases. In both patient groups, total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS) and oxidative stress index (OSI) levels and the level of lymphocyte DNA damage were studied within the first 24 hours after the onset of symptoms. Based on medical history and physical examination, ischemic and hemorrhagic stroke cases were classified according to the National Institutes of Health Stroke Scale or NIH Stroke Scale (NIHSS) into three groups as group 1 (NIH scores ranging from 0-6 points, mild-moderate); group 2 (NIH scores ranging from, 7-15 points, moderate-severe) and group 3 (NIH scores ranging from 16-42 points, severe-very severe) As oxidative stress parameters, TOS, TAS and OSI values and DNA damage levels were compared between the groups.

Results: When compared with the control group, TAS, TOS and OSI values and the level of lymphocyte DNA damage were found to be significantly higher in patients with stroke compared with those in the controls (all comparisons, $p < 0.05$). When the patients were classified into subgroups with respect to stroke type, serum TOS and TAS values were significantly higher in ischemic stroke than hemorrhagic stroke (both comparisons, $p < 0.001$). However, there was no significant difference in OSI values and DNA damage levels in either group of patients (both comparisons, $p > 0.05$).

When the patients were classified into subgroups with respect to NIH Stroke Scale, no significant difference was observed between the groups 1 and 3 in terms of TAS, TOS and OSI values (all comparisons, $p > 0.05$ for all parameters). However, a significantly higher plasma lymphocyte DNA damage levels were observed in group 3 who had severe stroke (between-group comparison for all three groups, $p < 0.001$).

Conclusion: We conclude that plasma TOS and TAS values, as the biomarkers of oxidative stress, can help to determine the type of stroke with radiologic imaging studies in patients with stroke in the early period. In addition, lymphocyte DNA levels can be regarded as an objective alternative criterion to the stroke assessment tools in identifying the initial severity of stroke patients.

Keywords: stroke, TOS, TAS, lymphocyte DNA damage, ischemic stroke, hemorrhagic stroke.

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER	VI
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
TABLolar DİZİNİ	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Serebrovasküler Hastalık (SVH) – İnme Tanımı	3
2.2. İnme Epidemiyolojisi	4
2.3. İnme Risk Faktörleri	5
2.4. İnme Patofizyolojisi	6
2.5. İnme Etyolojisi ve Sınıflandırılması	7
2.5.1. İskemik İnme Etyolojisi ve Sınıflandırılması	8
2.5.2. Hemorajik İnme Etyolojisi ve Sınıflandırılması	10
2.6. İnme’de Tanı	11
2.6.1. Klinik Değerlendirme	11
2.6.2. Laboratuvar İnceleme	15
2.6.3. İnme’de Görüntüleme	16
2.7. Akut İskemik İnme Tedavisi	17
2.7.1. Rekanalizasyon	17
2.8. İskemik İnmede Medikal Proflaksi	19
2.9. DNA Hasarı	20
2.9.1. DNA’nın Yapısı ve Fonksiyonu	20
2.9.2. DNA Hasarı Tipleri	21

2.9.2.1. Mutasyon	21
2.9.2.1.1. Spontan Mutasyonlar	22
2.9.2.1.2. İndüklenmiş Mutasyonlar	23
2.9.2.1.3. Kromozom Sayısındaki Değişiklikler	23
2.9.2.1.4. Kromozom Yapısında ve Düzeninde Değişiklikler	23
2.9.3. DNA Onarım Mekanizmaları	23
2.9.3.1. Direkt Tamir Veya Hasarın Geri Döndürülmesi	23
2.9.3.2. Eksizyon (kesip-çıkarma) Onarımı	24
2.9.3.3. Replikasyon Sonrası (Rekombinasyon) Onarım	25
2.9.3.4. S. O. S. (Acil) Onarımı	25
2.9.3.5. DNA Çift Zincir Kırığı Onarımı	25
2.10. Oksidatif Stres ve Total Antioksidan Kapasite	26
2.10.1. Serbest Oksijen Radikalleri	26
2.10.1.1. Süperoksit Radikali	27
2.10.1.2. Hidrojen Peroksit	27
2.10.1.3. Hidroksil Radikalı	28
2.10.1.4. Singlet Oksijeni	28
2.10.1.5. Hipoklorik Asit	28
2.10.2. Serbest Nitrojen Radikalleri	28
2.10.3. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücreye Zararlı Etkileri	29
2.10.4. Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Savunma Sistemleri, Antioksidanlar	31
2.10.4.1. Enzimatik Endojen Antioksidanlar	32
2.10.4.2. Nonenzimatik Endojen Antioksidan Savunma Sistemleri	33
2.10.5 Total Antioksidan Seviye (TAS)	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Çalışmaya Dahil Edilen Olgu ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi	36
3.1.1. Çalışma Grubu	36

3.1.2. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri	37
3.1.3. Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	37
3.1.4. Kontrol Grubu Seçme Kriterleri	37
3.2. Örneklerin Hazırlanması ve lmler	37
3.2.1.Kullanılan Cihazlar	38
3.2.2. Mononükleer Lökositlerin Seperasyonu	38
3.2.3. DNA Hasar Tayini; Comet Assay Yöntemi	38
3.2.3.1. Yöntemin Uygulanışı	39
3.2.4. Total Antioksidan Seviye (TAS)	40
3.2.5. Total Oksidan Seviye (TOS).....	41
3.2.6. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ).....	42
3.2.7. İstatistiksel Analiz.....	42
4.BULGULAR	43
5. TARTIşMA	53
SONUÇ	57
KAYNAKLAR.....	58

KISALTMALAR ve SİMGELER

ADP	:Adenozin Difosfat
AF	:Atrial Fibrilasyon
AİC	:Amerikan İnme Cemiyeti
AKC	:Amerikan Kalp Cemiyeti
AMP	:Adenozin Monofosfat
ATP	:Adenozin Trifosfat
BBT	:Bilgisayarlı BeyinTomografi
CAT	:Katalaz
DM	:Diabetes Mellitus
DNA	:Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	:Etilendiamin Tetraasetik Asit
EF	:Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	:Elektrokardiyografi
EKO	:Ekokardiyografi
GKS	:Glaskow Koma Skorlaması
GPx	:Glutasyon Peroksidaz
GR	:Glutasyon Redüktaz
GSH	:Glutasyon
GST	:Glutasyon Transferaz
H₂O₂	:Hidrojen Peroksit
HO₂	:Perhidroksil Radikali
HOCl	:Hipoklorid
İV	:İntravenöz Yol
KBB	:Kan Beyin Bariyeri
MDA	:Malonildialdehit
MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme

NAD	:Nikotin Adenin Dinükleotid
NMDA	:N-Metil-D-Aspartat
NIHSS	:Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası
NO	:Nitrik Oksit
NOS	:Nitrik Oksit Sentetaz
O₂⁻	:Süperoksit
OH⁻	:Hidroksil Radikali
OSİ	:Oksidatif Stres İndeksi
PARP	:Poli-ADP-Riboz-Polimeraz
RO	:Alfoksil Radikali
RCOO	:Organik Peroksit Radikali
RO	:Alfoksil Radikali
SAK	:Subaraknoid Kanama
SOD	:Süperoksit Dismutaz
SSS	:Santral Sinir Sistemi
SVH	:Serebrovasküler Hastalık
TAS	:Toplam Antioksidan Seviye
TOS	:Toplam Oksidan Seviye
TOAST	:Trial of Organization Acute Stroke Treatment
TPA	:Doku Plazminojen Aktivatörü
USG	:Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: DNA Çift Sarmal Yapısı	21
Şekil 2: Hipoklorik Asit Oluşumu	28
Şekil 3: Nitrik Oksit Oluşumu	29
Şekil 4: DNA'daki farklı derecelerdeki hasarın floresan mikroskop altında elde edilen DNA göç görüntüleri	40
Şekil 5: DNA hasarı düzeylerinin, akut inme (hemorajik, iskemik) olguları ve sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırılması	45
Şekil 6: TAS değerlerinin akut inme (hemorajik, iskemik) olguları ve sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırılması	45
Şekil 7: TOS düzeylerinin akut inme (hemorajik, iskemik) olguları ve sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırılması	46
Şekil 8: OSİ değerlerinin akut inme (hemorajik, iskemik) olguları ve sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırılması	46
Şekil 9: TAS düzeylerinin hemorajik ve iskemik inme olguları arasında karşılaştırılması	49
Şekil 10: TOS düzeylerinin hemorajik ve iskemik inme olguları arasında karşılaştırılması ..	49
Şekil 11: NIHS'e göre grup 1,2 ve 3'ün DNA hasarı düzeyleri	52

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: İnmede Risk Faktörleri	6
Tablo 2: Glaskow Koma Skorlaması (GKS).....	13
Tablo 3: NIHSS İnme Ölçeği	14
Tablo 4: İnmede Laboratuar ve Görüntüleme Tetkikleri	15
Tablo 5: İntravenöz Trombolitik Tedavi Kontraendikasyonları	18
Tablo 6: Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet, yaş, DNA hasarı, TAS, TOS, OSİ değerlerinin karşılaştırılması	44
Tablo 7: İskemik ve hemorajik inme grupları arasında DNA hasarı düzeyleri ile TAS, TOS ve OSİ değerlerinin karşılaştırılması	48
Tablo 8: NIHSS'e göre grup 1,2 ve 3'ün serum ortalama DNA hasarı, TAS, TOS, OSİ değerlerinin karşılaştırılması	51

1. GİRİŞ

Serebrovasküler hastalık (SVH) veya yaygın olarak kullanılan diğer bir tabir ile inme; vasküler nedenlere bağlı olarak, fokal (veya zaman zaman global) serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ile karakterize, 24 saatten uzun süren veya ölümlle sonlanabilen klinik bir sendromdur (1). İnme, altmış yaş üstü nüfusta kardiyovasküler hastalıklardan sonra dünyada ikinci sırada ölüm nedenidir, sakatlık ve işgücü kaybının ise birinci nedenidir (2). Kardiyovasküler hastalıklar % 21,7 ile Türkiye’de ölüme neden olan hastalıklar içinde birinci sırada, serebrovasküler hastalıklar ise % 15 ile ikinci sırada yer almaktadır. Ülkemizde inme nedeniyle ölüm oranları erkeklerde % 15,5, kadınlarda ise %15,7 olarak bulunmuştur (3). Yaşlı nüfusun artışı ile serebrovasküler hastalıkların görülme sıklığının artması yaşlanan toplumlarda bu hastalık grubunun öneminin giderek artmasına neden olmuştur. İnme insanlarda erken ölüme neden olmasının yanında fonksiyonel yetmezliklere de neden olması nedeniyle ekonomik açıdan sağlık giderlerinin ilk sıralarında yer alan önemli hastalıklardan biridir. Risk faktörlerini belirleyerek bunlara yönelik gerekli önlemlerin alınması ile bu hastalığın insidansında azalma sağlanarak insan sağlığı ve ekonomiye önemli katkılar sağlanabilir (4). Günümüzde inmeye bağlı ölüm oranları azalmış olmakla birlikte inme halen önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır (5).

İnsan beyni total vücut kütlelerinin %3’ünden azını oluşturur. Ancak kütleli orandaki azlığının yanında beyin vücuttaki total oksijeninin %20’sini, glikozun da %25’ini tüketmektedir. Beyin dokusu, ihtiyaç duyduğu yüksek oksijen ve glikoz miktarları nedeniyle iskemik hasara çok duyarlıdır (6). İskemik ve hemorajik inme değişik risk faktörleri ve patofizyolojik mekanizmalara sahip olmasına karşın her iki klinik durumda da artmış serbest radikal oluşumu ve diğer reaktif oksijen türleri olduğuna dair güçlü kanıt vardır (7). İnme fizyopatolojik sürecinde önemli rol oynayan araçlar reaktif oksijen türleri ve nitrojen molekülleridir. Reaktif oksijen türleri nöronlarda hücreli proteinlerle, lipidlerle ve DNA ile etkileşime girip bunları tahrip etmek suretiyle hasara neden olurlar (8).

Nöronlar sınırlı düzeyde antioksidan mekanizmalara sahip olmaları nedeniyle oksidatif hasara çok duyarlıdır. Bu nedenle serbest radikallerin artışına bağlı oksidatif stres, eksitotoksisite ve lipid peroksidasyon mekanizmasının aydınlatılması inme olgularına klinik yaklaşımda önemli katkı sağlayabilir (9).

Akut inme ile acil servise başvuran hastaların hızlı bir şekilde değerlendirilip, hastalığın şiddetinin ve inmenin tipinin (iskemik ya da hemorajik) belirlenmesi hem tedavi planının

değerlendirilmesinde hem de prognozu tayin etmede kritik öneme sahiptir (10). Acil servislerde akut inme hastalarının tipinin belirlenmesinde ve prognoz tayininde objektif olarak tek başına kullanılacak biyokimyasal parametrelerin belirsizliği önemli klinik sorunların başında gelmektedir. Bu nedenle, bu çalışmada acil serviste akut inme tanısı konulan hastalarda, hastalığın ciddiyetinin ve inme tipinin belirlenmesinde serum oksidatif stres parametrelerinden; total oksidan seviye (TOS), total antioksidan seviye (TAS), oksidatif stres indeksi (OSİ) değerleri ve lenfosit DNA hasarı düzeylerinin prediktif bir değeri olup olmadığını araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Serebrovasküler Hastalık (SVH) - İnme Tanımı

Serebrovasküler hastalık (SVH) veya yaygın olarak kullanılan diğer bir tabir ile inme; vasküler nedenlere bağlı olarak, fokal (veya zaman zaman global) serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ile karakterize, 24 saatten uzun süren veya ölümlle sonlanabilen klinik bir sendromdur. İnme;

- İskemik inme,
- İntraserebral hemoraji ve
- Subaraknoid hemoraji olarak üç büyük alt grupta incelenmektedir (1).

Amerikan Kalp Cemiyeti / Amerikan İnme Cemiyeti (AKC/AİC) tarafından Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün bu klasik inme tanımının yanında bir takım yeni tanımlamalar ve alt gruplar belirlenmiş ve 'inme' başlığı altında toplanmıştır. AKC/AİC' ye göre aşağıda tanımlanan tüm klinik durumlar 'inme' tanımının kapsamı içinde ele alınmalıdır.

- **Santral Sinir Sistemi (SSS) Enfarktı:** Beyin, spinal kord veya retinada iskemik hasar nedeni ile oluşan patoloji sonucu görüntüleme veya objektif bulgularla ispat edilen 24 saatten fazla süren veya ölümlle sonuçlanan, iskemi haricindeki diğer nedenlerin ekarte edildiği (travma gibi) fokal hücrel ölümdür.
- **İskemik İnme:** Fokal serebral, spinal veya retinal enfarktın meydana getirdiği nörolojik disfonksiyon durumudur.
- **Sessiz Santral Sistemi Enfarktı:** Lezyonla ilişkilendirilen akut gelişmiş bir nörolojik fonksiyon bozukluğuna yol açan hikâye mevcut olmadan görüntüleme ve nöropatolojik olarak ispatlanan serebrovasküler olay durumudur.
- **İntraserebral Kanama:** Beyin parankiminde veya ventriküler sistemde nontravmatik nedenlerin meydana getirdiği bölgesel kanamadır.
- **İntraserebral Hemorajinin neden olduğu İnme:** Beyin parankimi veya ventriküler sistemde nontravmatik bölgesel kanamaya sekonder nörolojik disfonksiyona bağlı hızlı şekilde gelişen klinik tablodur.
- **Sessiz Serebral Kanama:** Lezyona bağlı olarak herhangi bir akut nörolojik hadise olmaksızın beyin parankimi, subaraknoid mesafe ve ventriküler sistemde kronik olarak

bölgesel kanamanın nörolojik görüntüleme veya nöropatolojik değerlendirmede tespit edilmesidir.

- **Subaraknoid Kanama (SAK):** Subaraknoid mesafeye kanama olmasıdır. (Subaraknoid mesafe: Beyin veya spinal kordun araknoid zarı ile piamater arasındaki boşluktur.)
- **SAK Nedenli İnme:** Nontravmatik SAK'a bağlı hızlı gelişen nörolojik disfonksiyon ve/veya baş ağrısı durumudur.
- **Serebral Venöz Tromboz Nedenli İnme:** Serebral venöz yapıların trombozu nedeniyle beyin, spinal kord veya retinada oluşan enfarkt veya hemorajiye sekonder gelişen nörolojik disfonksiyon durumudur. Enfarkt veya hemoraji olmaksızın ödem nedeniyle oluşan ve geri dönüşlü olan bulgu ve belirtiler inme olarak sınıflandırılmaz.
- **Başka şekilde Tanımlanamayan İnme:** İskemi veya hemoraji nedeniyle olduğu düşünülen ama yukarıdaki sınıflamalardan herhangi birine dâhil edilemeyen 24 saatten uzun süren veya ölüme neden olan akut nörolojik disfonksiyon durumudur (11).

AKC' ye göre tüm bu inme tiplerinin dünya genelinde, % 87 si iskemik, % 10 kadarı intaserebral kanama, % 3'lük kısmı ise subaraknoid kanama nedenlidir (12).

2.2. İnme Epidemiyolojisi

Serebrovasküler hastalıklar altmış yaş üstü nüfusta kardiyovasküler hastalıklardan sonra dünyada ikinci sırada ölüm nedenidir, sakatlık ve işgücü kaybının ise birinci nedenidir. İnme prevalansı toplumlar arası belirgin değişkenlik göstermektedir. Toplumlar arası coğrafi farklılıklar, genetik ve çevresel faktörler bu değişkenliğin başlıca sebepleridir. Erkeklerde inme oranı kadınlardan %41 daha fazla iken 85 yaştan sonra bu oran tersine dönmektedir (2).

Ülkemizde serebrovasküler hastalıklar ile ilgili olarak elde edilen veriler kayıt sistemlerimizdeki düzensizlik ve yetersizlik nedeniyle ne yazık ki istatistiksel olarak tam doğru bir sonuç almamıza engel olmakla birlikte serebrovasküler hastalık epidemiyolojisi ve risk faktörleri ile ilgili olarak en son yapılan ve en geniş kapsamlı verilere Sağlık Bakanlığı ve Hıfzıssıhha Enstitüsünün 2002-2004 yılları arasında yapmış olduğu Türkiye Hastalık Yüku Çalışması ile ulaşılabilmektedir.

Serebrovasküler hastalıktan ölüm ülke genelinde erkeklerde %15.5, kadınlarda ise %15.7 olarak bulunmuştur. Kırsal alanlarda ölüm oranı kentsel alanlardakinden daha düşük bulunmuştur. Kardiyovasküler hastalıklar %21.7 ile Türkiye'de ölüme neden olan hastalıklar içinde birinci sırada, serebrovasküler hastalıklar ise %15 ile ikinci sırada yer almaktadır (3).

Türkiye’de inme alt tiplerinin dağılımı Avrupa ve ABD’ye göre farklılık göstermektedir. Hemorajik inme sıklığı dünya genelinde bildirilenden daha yüksek olarak ortaya çıkmaktadır. Türk Çok merkezli İnme çalışmasında bu oranlar %29 hemorajik inme, %71 iskemik inme olarak bildirilmiştir (13).

2.3. İnme Risk Faktörleri

Günümüzde inmeye bağlı ölüm oranları azalmıştır ama bununla birlikte inme halen önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır (5). Akut iskemik inmede uygulanan tromboliz ve diğer tedavilerdeki ilerlemelere karşın, inmede en etkin yaklaşım inmeden korunmadır. İnmeye yol açan risk faktörlerinin belirlenmesinde yapılan çalışmalar ışığında risk faktörleri kontrol edildiği takdirde inme insidansının azalacağı ortaya konulmuştur (14).

Bir bölüm risk faktörünün kalıtsal, bir bölümünün ise çevresel ve kişinin yaşam stili ile ilişkili olmasına göre “değiştirilebilir risk faktörleri” ve “değiştirilemeyen risk faktörleri” olarak sınıflandırılmaktadır (15). Değiştirilebilir risk faktörleri de kendi içinde tedavi edildikleri takdirde inme insidansının azalacağı belirlenen risk faktörleri “kesinleşmiş risk faktörleri” ve diğer risk faktörleri ile etkileşimleri nedeni ile daha az nedensellik gösteren risk faktörleri “kesinleşmemiş risk faktörleri” olarak ele alınmaktadır (14) (Tablo-1).

Tablo-1: İnmede Risk Faktörleri

I. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	
<ul style="list-style-type: none">• Yaş• Cins• Irk• Aile öyküsü/Genetik• Ailede inme ya da geçici iskemik atak öyküsü	
II. Değiştirilebilen Risk Faktörleri	
A.Kesinleşmiş Risk Faktörleri	B.Kesinleşmemiş Risk Faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• Hipertansiyon• Diyabetes Mellitus,• Hiperinsülinemi• Kalp Hastalıkları• Hiperlipidemi• Sigara• Aseptomatik Karotis Stenozu• Orak Hücreli Anemi• Atrial fibrilasyon• Obezite	<ul style="list-style-type: none">• Alkol Kullanımı• Metabolik Sendrom• Hiperhomosisteinemi• Uykusal Solunum Bozukluğu• Migren• İlaç Kullanımı ve Bağımlılığı• Hormon Tedavisi• Hiperkoagüabilite• İnflamasyon

Değiştirilemeyen risk faktörlerine sahip hastalar en yüksek riske sahip olmakla birlikte, hastalar değiştirilebilir risk faktörlerinden korunabilir ve bu faktörlerin tedavisinden yarar görebilirler (16).

2.4. İnme Patofizyolojisi

İnsan beyninin total vücut kütleindeki oranı %3'den azdır. Ancak kütleli orandaki azlığın yanında metabolizmada oksijenin %20'sini, glikozun da %25'ini tüketir. Bu yüksek metabolik gereksinim ve kan akımı sayesinde elektriksel uyarının iletimi ve hücre zarları arasındaki iyon farklılıklarının korunmasında kullanılan enerjinin üretimine neden olacak olan yeterli substratların sağlanması gerçektelemiş olur (6). İnme patofizyolojisinde içiçe geçmiş çok sayıda mekanizma rol oynamaktadır. Beyin dokusu, ihtiyaç duyduğu yüksek oksijen ve glikoz miktarları nedeniyle iskemik hasara çok duyarlıdır. Fokal kan akımının düşüklüğünün derecesi ve süresi ortaya çıkacak iskemik hasarın şiddeti ile doğru orantılıdır. İskeminin meydana getirdiği bu hasara kan akımının tekrar sağlanması ile oluşan reperfüzyon hasarı ve kan beyin bariyerinin (KBB) bozukluğunun eklenmesi birçok mekanizmanın tetiklenmesine yol açar (17). Neticede protein sentezinde bozulma, sitotoksik ödem, mitokondriyal hasar,

DNA ve endoplazmik retikulum hasarı, eksitotoksisite, oksidatif stres, nekroz ve apoptoz yollarının aktivasyonu, mikrovasküler zedelenme, vazojenik ödem, inflamatuvar reaksiyon gibi mekanizmalar devreye girmiş olur. Bu yolların ortak sonucu beyin dokusundaki nöronal, glial ve vasküler elemanların geri dönüşümsüz bir hasara uğramasıdır (18).

İskeminin neden olduğu en temel patoloji beyin dokusuna yeterli miktarda oksijen ve glikozun sağlanamamasıdır. Beyin dokusu oksijen ve glikoz kullanımı en yüksek dokulardan birisidir. Enerji üretimi hemen hemen tamamen oksidatif fosforilasyona bağlıdır. Fokal hipoperfüzyon sonucu oksijen ve glikoz düzeylerinde azalma hücreler için gerekli enerji kaynağı olan ATP yapımında bozulmaya neden olur. ATP yapımının azalması anaerobik glikolizin tetiklenmesi ile laktik asidoza yol açar. Laktat seviyesinde artma enfarktın büyümesine ve klinik kötüleşmeye neden olur (19).

İnme Patofizyolojisinde Oksidatif Hasar: İskemi sürecinde önemli rol oynayan araçlardan bir diğeri reaktif oksijen ve nitrojen molekülleridir (20). Nöronlar yeterli düzeyde antioksidan mekanizmalara sahip olmadığından oksidatif hasara çok duyarlıdır. Metabolik fonksiyonun bir yan ürünü olarak ortaya çıkan süperoksit anyonu (O_2^-) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (OH^-) gibi reaktif ajanlar; katalaz, süperoksit dismutaz, peroksiredoksinler, glutatyon peroksidaz, indirgenmiş glutatyon (GSH), vitamin C ve E gibi antioksidanlarca etkisiz duruma getirilmektedirler. İskemi başlangıcında ve özellikle de reperfüzyon sırasında dokuya tekrar oksijen sağlanması nedeniyle fazla miktarda oksijen radikali ortaya çıkar ki bu antioksidan mekanizmaların temizleme kapasitesinden çok daha fazla miktardadır (21). Fizyolojik durumlarda beyin dokusunda toksik düzeylerde olmayan nitrik oksit (NO) konsantrasyonu iskemi sırasında NO sentezinin artmasıyla toksik düzeylere ulaşır. NO, süperoksit ile reaksiyona girerek çok daha güçlü bir oksidan olan peroksinitrit oluşumuna neden olur. Tüm bunların neticesinde reaktif oksijen radikalleri ve peroksinitrit hücre içerisinde proteinler, lipidler, nükleik asitler ve karbonhidratlar ile etkileşime girerek direkt veya indirekt olarak zarar verirler, kan beyin bariyerini bozarak vazojenik ödeme neden olurlar, mikrodolaşımı bozarlar ve lökositlerin iskemik dokuya geçmesine yol açarak hücre hasarına katkıda bulunurlar (22).

2.5. İnme Etiyolojisi ve Sınıflandırması

İnmenin etyolojisinde yüzlerce damarsal, kardiyak, hematolojik ve sistemik patoloji inme nedeni olarak ortaya konulmuştur. İşte inmenin bu kadar heterojen bir etyolojisi

olmasından dolayı inme tanısı alan her hastada, uygun sınıflandırma yapılarak bu nedenlerden en muhtemel olanının saptanması, prognoz tayini ve uygun tedavi seçimi için büyük bir önem taşımaktadır.

İnme;

1. İskemik,
2. Hemorajik kökenli olmak üzere iki ana başlık altında incelenmektedir.

Tüm inmelerin %87'si iskemik, %13'ü de hemorajik (%10 kadarı intraserebral kanama %3'ü SAK) nedenlidir (12).

2.5.1.İskemik İnme Etyolojisi ve Sınıflandırması

İskemik inme; embolizm veya hemodinamik nedenlerle serebral kan akımının azalması sonucu gelişen enfarkt ile karakterize klinik durumdur. Günümüze kadar iskemik inme sınıflandırması için birçok sınıflandırma yöntemi tanımlanmış olsa da uzun yıllardır en sık kullanılan yöntem "Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment" (TOAST) sınıflamasıdır (23).

TOAST sınıflandırmasına göre iskemik inme beş ana gruba ayrılmıştır:

1. Büyük Arter Ateroskleroza
 2. Kardiyoembolizm
 3. Küçük Damar Oklüzyonu (laküner enfarkt)
 4. Diğer Belirlenebilir Nedenler
 5. Nedeni Belirlenemeyenler
- **Büyük Arter Ateroskleroza:** İskemik inme hastalarının etyolojisinde %15-40'luk oranla en büyük orana sahip gruptur. İntrakraniyal ve ekstrakraniyal damarlarda ateroskleroza bağlı %50'den fazla stenoz varlığında veya stenoz derecesinden bağımsız olarak plakta ülserasyon veya plak üzerinde trombüs varlığında etiyolojide ön planda büyük arter ateroskleroza düşünülmalıdır. Daha önce geçirilmiş inme veya geçici iskemik atak hikâyesi ve aynı arter sulama alanında farklı dönemlere ait enfarkt bulguları (akut,

subakut, kronik) inme etiyolojisinde aterosklerotik bir sürecin rol oynadığını düşündürmelidir.

- **Kardiyoembolizm:** İskemik inmelerin %20-35'inin etiyolojisini oluşturmaktadır. Embolizme neden olan kardiyak patolojiler, yüksek ve düşük riskli nedenler olarak iki grupta değerlendirilmektedir.

a) Yüksek Riskli Nedenler

- Sol atriyal trombus
- Sol ventriküler trombus
- Atriyal fibrilasyon, Atriyal flutter
- Hasta sinüs sendromu
- Son bir ayda geçirilmiş myokard enfarktüsü
- Romatizmal kapak hastalığı
- Biyoprostetik veya mekanik kalp kapakları
- EF <%28 kronik myokard enfarktüsleri
- Dilate kardiyomyopati
- Endokardit (enfektif veya non-bakteriyel trombotik)
- Sol atriyal miksoma
- Sistemik embolizm ve patent foramen ovale birlikteliği

b) Düşük Riskli Nedenler

- Mitral anüler kalsifikasyon
- Patent foramen ovale
- Atriyal septal anevrizma
- Trombus içermeyen sol ventriküler anevrizma
- EF<%30 olduğu konjestif kalp yetmezliği
- Çıkan aorta ve arkus aortada kompleks aterom plakları
- Diğer nedenler

İnmeli hastanın iskemi alanlarının beyinde farklı alanlarda ve çok sayıda olması ve kliniğinde sistemik embolizm varlığı kardiyoembolizmi akla getirmelidir.

- **Küçük Damar Oklüzyonu:** Tüm iskemik inmeler içinde en iyi prognoza sahip olan ve rekürrens riski en düşük olan bu grup inmelerin %15-30'unu oluşturur. Bazal ganglion, beyin sapı ve internal kapsülün beslenmesinden sorumlu penetran arterlerde tıkanıklık olması sonucu gelişen bu gruba laküner enfarkt da denir. Enfarkt çapı 2 cm'den küçük

olur. Hastanın kliniği genellikle saf motor bozukluk, saf duyuusal bozukluk, sensorimotor sendrom, ataksizk hemiparezi, beceriksiz el veya dizartri şeklinde görülür.

- **Diğer Belirlenebilir Nedenler:** Kardiyoembolik ve aterosklerotik risk faktörü olmaksızın gelişen vasküler sorunlar, hiperkoagülopati, kalıtsal ve hematolojik hastalıklar gibi nadir rastlanan birçok hastalık iskemik inmeye neden olur. Bu grup tüm iskemik inmelerin %5'ini oluşturur.
- **Nedeni Belirlenemeyenler:** Yapılan tüm araştırmalara rağmen inmeye neden olan bir etiyolojinin belirlenemediği bu grup tüm iskemik inmelerin %15-40'ını oluşturur. İnme nedeninin belirlenememesine birden çok etiyolojinin inme kliniğine neden olması olabilir. (Örneğin atriyal fibrilasyon ve karotid arter stenozunun birlikteliği) . Yine inme kliniği ile gelen hastanın genel durumundaki bozukluk veya teknik nedenlerle görüntüleme gibi tanı yöntemlerinden faydalanılamaması da belirli bir etiyolojinin belirlenememesine neden olabilir (24).

2.5.2.Hemorajik İnme Etiyolojisi ve Sınıflandırılması

Hemorajik inmeler tüm inmelerin %13'ünü oluşturmaktadır. Serebral kanamalar; lokalizasyonuna göre subkortikal veya derin ile kortikal veya lobar olmak üzere iki gruba, kanamanın olduğu yere göre epidural, subdural, subaraknoid ve intraparenkimal kanamalar olmak üzere dört gruba ayrılırlar. Klinik bulguları ve patofizyolojisi nedeniyle intraparenkimal kanamalar ve subaraknoid kanamalar inme nedeni olarak kabul edilmektedir (12,24)

- **İntraparenkimal Kanamalar:** Tüm inme nedenlerinin %10'unu oluşturmakla birlikte en sık görülen hemorajik inme tipidir. Etiyolojide en sık hipertansiyon rol oynamaktadır. Oral antikoagülan kullanımı da yine sıklıkla intraserebral kanamalara neden olmaktadır. Beynin daha sık derin gri cevher, beyin sapı ve serebellum lokalizasyonlarında gözlenmektedir. Prognozu kötüdür (12,25).
- **Subaraknoid kanamalar:** Subaraknoid mesafeye kanama olmasıdır. (Subaraknoid mesafe: Beyin veya spinal kordun araknoid zarı ile piamater arasındaki boşluktur (11). Tüm inme nedenlerinin %3-5 kadarını oluşturur. Hemorajik inme nedenleri arasında intraparenkimal nedenlerden sonra gelir. Travmaya sekonder de gelişmekle birlikte non travmatik SAK'ın etyolojisinden sıklıkla serebral vasküler anevrizmalar sorumludur. Diğer nedenler arasında intrakraniyal arter diseksiyonları, vaskülitler, koagülopatiler ve

güncel bir konu da olan kokain/amfetamin gibi semptomimetik ajanların kullanımı da sayılmaktadır (25).

2.6. İnme’de Tanı

Günümüzde inme zamanında müdahale edildiğinde yüz güldürücü sonuçlar alınabilen klinik durumlar haline gelmiştir. Bunun için yeter şart inme kliniği ile gelen hastanın tanısının en kısa sürede doğru şekilde belirlenmesidir. İnmenin benzer klinik tabloya neden olabilecek metabolik durumlardan ve santral sinir sistemi hadiselerinden ayırt edilmesi de büyük önem taşımaktadır. Bu çerçevede inme kliniği ile gelen hastada öncelikle etyolojinin iskemik veya hemorajik inme tiplerinden hangisine ait olduğuna karar verilmelidir. Doğru tanı için öykünün doğru alınması, iyi bir fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri gereklidir.

2.6.1. Klinik Değerlendirme

Acil serviste her türlü hastanın değerlendirilmesinde olduğu gibi inme kliniği ile gelen hastanın değerlendirilmesinde de en önemli adım hastanın öyküsünün iyi alınmasıdır. Öyküde özellikle semptomların başlangıç zamanı, süresi, progresyonu ya da iyileşmenin bulunup bulunmadığı hastaya doğru bir şekilde sorulmalı ve tüm bunlardan emin olunmalıdır. Bu süreçte amaç hastanın vücudunun bir tarafında zayıflık varlığını, konuşma zorluğunu, bilinç düzeyi değişikliğini, görme alanının bir tarafındaki veya bir gözdeki görme bozukluğunu, çift görme veya göz kaymasını, duyu değişikliğini, denge kaybını, ekstremitelerinde uyum bozukluğunu, baş ağrısı veya baş dönmesi bulunup bulunmadığını belirlemektir (26).

Hastanın özgeçmişinde hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, kardiyak aritmiler, kardiyak kapak fonksiyon bozukluğu, hiperlipidemi ve koagülopati gibi risk faktörlerinin varlığı sorgulanmalıdır. Hastanın soygeçmişinde kardiyovasküler hastalık veya inme öyküsü olması da yine tanısal açıdan önemlidir. Eşlik eden göğüs ağrısı, nefes darlığı, ürner inkontinans ve gastrointestinal bulgular varlığında inme akla gelmelidir (26).

İnme hayati fonksiyonları tehdit edebilen bir klinik bir tablodur. Bu yüzden hasta öncelikle acil yardım desteğine gereksinimi açısından ivedilikle incelenmelidir. Bu amaçla öncelikle hastanın bilinç düzeyi, hemodinamisi ve havayolu açıklığı değerlendirilerek yetersiz ise biran önce güvenlik çemberine alınır. Hastanın vücut ısısı, kan basıncı, nabız dakika sayısı

ve düzeni, periferik atrteryel muayenesi etiyojolojiyi aydınlatması açısından büyük önem taşımaktadır (26).

Nörolojik muayene bilinç durumunun değerlendirilmesi ile başlar. Hastanın adını, bulunduğu yeri ve zamanı tanımlaması istenir. Böylelikle kişi, yer ve zaman oryantasyonunun varlığı muayene edilirken aynı zamanda konuşmanın akıcılığına göre afazi varlığı da değerlendirilir. Hastadan nesnelerin ve vücudunun parçalarının adlarını söylemesi ve söylenen cümleleri tekrarlaması ve verilen emirlere uyması istenir ve böylelikle anlamlı afazi veya algı afazisinin bulunup bulunmadığını ortaya çıkarılmaya çalışılır (26).

Kraniyal sinir muayenesinde; papilla refleksler, ekstraoküler hareketler, görme alanları ve göz dibi muayene edilir. Papilla ödemi ve retinal kanama varlığında kafa içi basınç artışı düşünülmelidir. Nistagmus muayenesi yine serebellar tutulum açısından önemlidir. Göz hareketleri inmenin serebral hemisfer veya beyin kökü tutulumunun ayırıcı tanısı açısından önemlidir. Konjuge sabit bakışı etkileyen bir serebral lezyonda gözler karşı tarafa yönlendirilemez. Konjuge sabit bakışı tutan bir beyin kökü lezyonunda gözler lezyon tarafına yönlendirilemez (26).

Motor muayene; proksimalden distale doğru her iki omuz, dirsek, el bileği, parmaklar, kalçalar, dizler, ayak bilekleri ve ayak parmaklarındaki her eklem hareketinden sorumlu kas gruplarının fleksiyonda ve ekstensiyonda gücü ve hareketliliği değerlendirilerek yapılır. Daha sonra iğne batması ve sıcaklık, titreşim, eklem pozisyonu duyusu değerlendirilir. Derin tendon refleksleri refleks çekici ile uyarılarak incelenir. Babinski reflekslerine muhakkak bakılmalıdır. Serebellar sistem muayenesinde hastaların burunlarına ardından da hekimin parmağına tekrar tekrar dokunması istenerek yapılır. Hastanın yürüyüşüne bakılır, geniş tabanlı yürüme spastik ve serebellar bozukluğu gösterir (26).

İnmenin kliniği bize hangi damarda patoloji olduğu hakkında fikir verir. Orta serebral arter lezyonu varlığında bacaklarda daha çok yüzü ve kolu tutan bir paralizi olur. Anterior serebral arter lezyonunda ise koldan daha çok bacağı tutan zayıflığı olan bir hasta ile karşılaşırız. Duyularda bozuklukla birlikte aynı taraf hemianopsisi olan bir hastada genellikle posteriyor serebral arter alanını ile ilgili ya da baziller bir lezyon vardır. Vertigo, nistagmus, yutma güçlüğü, ses kısıklığı bulunan bir hastada genellikle o taraf vertebral arter veya posteriyor inferiyor serebellar arter alanında bir lezyon vardır (26).

İnme etyolojisinin belirlenmesi ve klinik olarak inmenin derecelendirilmesi uygun tedavinin ve prognozun belirlenmesinde ciddi önem taşımaktadır. Bu amaçla inmenin şiddetini ve beyin hasarının derecesini ölçmeye yarayan skorlama yöntemleri geliştirilmiştir. Glaskow Koma Skorlaması (GKS) (Tablo-2) ve NIHSS inme ölçeği (National Institutes of Health Stroke Scale) (Tablo-3) bize inme tedavisi ve prognozu hakkında fikir verebilir. Dolayısıyla bu ölçeklerin kullanılması inme hastalarının ilk değerlendirilmesinde gittikçe önem kazanmaktadır (26,27).

Tablo-2. Glaskow Koma Skorlaması (GKS)

Değerlendirme Kriterleri	Puan
<i>Göz Açıklığı:(E)</i>	
Spontan açıyor	4
Sözel uyarıyla açıyor	3
Ağrılı uyarıyla açıyor	2
Tepki yok	1
<i>En İyi Motor Tepki:(M)</i>	
Komutlara uyuyor	6
Ağrılı uyarana lokalize	5
Ağrılı uyarana geri çekme	4
Anormal fleksiyon (dekortike pozs.)	3
Anormal Extansiyon (deserebre pozs.)	2
Tepki yok	1
<i>En İyi Sözel Cevap:(V)</i>	
Oryante	5
Uyumsuz ve kendiliğinden yanıt veriyor	4
Birbiriyle bağlantısız kelimeler	3
İnlemeler, mırıltılar anlamsız sesler	2
Cevap yok	1
TOPLAM	3-15

Tablo-3. NIHSS İnme Ölçeği

<p>1. Bilinç düzeyi 0=Uyanık, tepkiler canlı 1=Uykulu, küçük uyarılarla uyandırılabilir 2=Tamamen tepkisiz, sadece refleks ve otonom fonksiyonlar vardır.</p>	<p>8. En iyi motor kol (Kol 90 derece tutulur) 0=Kol 90 derecede 10 saniye tutulur 1=10 saniyeden daha az tutulur 2=Kolu 90 dereceye getiremez 3=Kol düşüyor, yer çekimini yenemez 4=Hiçbir hareket yok, tam pleji</p>
<p>2. Bilinç düzeyi sorgusu (Ay? Hastanın yaşı?) 0=Her ikisinde doğru 1=Biri doğru 2=İkisinde yanlış ya da yanıt veremiyor</p>	<p>9. En iyi motor bacak (Bacak 30 derecede 5 saniye tutulur) 0=Bacak 30 derecede 5 saniye tutulur 1=Bacak 5 saniyeden daha az tutulur 2=Bacak yer çekimini yenmekte zorlanır. 30 dereceye getirilemez 3=Yer çekimini yenemez 4=Hiçbir hareket yok, tam pleji</p>
<p>3. Bilinç düzeyi komutları (Gözlerini aç/kapa, elini kapa) 0=Her ikisinde doğru 1=Biri doğru 2=İkisinde yanlış ya da yanıt veremiyor</p>	<p>10. Ekstremitte ataksisi (Parmak-burun, topuk-incik testi) 0=Yok 1=Bir ekstremitede var 2=İki ekstremitede var</p>
<p>4. En iyi dil (Resim-cisim adlandırır) 0=Normal 1=Hafif adlandırma hataları ve anlatımda bozukluk vardır 2=Sessiz veya global afazik</p>	<p>11. Fasiyal parazi 0=Normal 1=Minimal 2=Parsiyel 4=Tam</p>
<p>5. Görme alanı (Her iki alanda test edilir) 0=Normal 1=Asimetri 2=Tam hemianopsi 4=Kortikal körlük</p>	<p>12. Duyusal (Yüz, kol, bacak, gövde, iğne ucuyla iki taraflı test edilir) 0=Duyu kaybı yok 1=Orta derecede duyu kaybı 2=Ciddi veya tam duyu kaybı</p>
<p>6. Bakış (Sadece horizontal göz hareketleri) 0=Normal 1=Parsiyel bakış paralizisi 2=Zorlu deviyasyon, total bakış paralizisi</p>	<p>13. İhmal 0=Yok 1=Görsel, işitsel, dokusal söndürme fenomeni 2=Şiddetli veya total duyu kaybı, dokunulduğunun farkında değil</p>
<p>7. Dizartri 0=Normal 1=kelimeleri hafif karıştırır, anlaşılabilir 2=Anlaşılmaz konuşma</p>	

2.6.2.Laboratuvar İnceleme

Acil servise gelen ayırıcı tanıda inme de düşündüğümüz bir hastada mutlaka değerlendirmemiz gereken başlıca tetkikleri şöyle sıralayabiliriz (Tablo-4) :

Tablo-4.İnmelerde Laboratuvar ve Görüntüleme Tetkikleri

-
- Tam Kan sayımı
 - Sedimantasyon
 - Kan Glukoz Düzeyi
 - Serum Elektrolitleri (Mg ve Ca'da içermeli)
 - Serum Kreatinin Düzeyi
 - Protrombin, Parsiyel Tromboplastin Zamanı
 - Elektrokardiyografi (EKG)
 - Akciğer Grafisi
 - İdrar Tetkiki
 - BBT veya MRG
 - Karotid Doppler USG
 - Holter Monitör
 - Transtorasik veya Özefageal EKO
 - BBT veya MRG Anjiyografi
 - Lomber Ponksiyon
-

Tam kan sayımı ve serum biyokimya tetkikleri ile anemi, polisitemi, orak hücre anemisi veya tüketim koagülopatisi gibi doku hipoksisine neden olabilen bir kan hastalığının, iskemik ve hemorajik inmelere yol açabilen idiyopatik trombotik purpuranın varlığını tespit edebilir ve inme etyolojisini aydınlayabiliriz. Yine yüksekliğinde kanama riski artan ve hemorajik inmelere yol açan veya iskemik inmelerde trombolitik tedavi öncesi düzeyini bilmemiz gereken protrombin zamanı önemli bir laboratuvar tetkiktir (28).

Glisemik kontrol iskemik inmenin prognozunda önemli bir yer tutmaktadır. Bu yüzden hiperglisemi ve hipoglisemi ile mücadele inmenin prognozunda önemlidir (29). Aynı perspektiften elektrolit bozuklukları da inmenin seyrinde önemli rol alır. Örneğin hiponatremi; serebral ödemi artırarak iskemik inmenin prognozunu olumsuz etkileyebilir. Kalsiyum ve potasyum anormallikleri kalp ritim bozukluklarına neden olarak prognoza kötü yönde etki eder. İnmeli hastada kalp ritim bozukluklarının tanımlanması için EKG çok önemlidir zira serebral iskeminin en önemli risk faktörlerinden birisi atriyal fibrilasyondur ve EKG bunun tanınmasında altın standart tanı aracıdır. İnme bir kalp ritim bozukluğuna sekonder gelişebileceği gibi kendisi de bir kalp ritim bozukluğuna neden olabilir. Bu yüzden inmeli hastaları monitörizasyon ile takip etmek gerekir (30).

İnmeli hastada eşlik eden solunum yetmezliğini tespit etmek için PA akciğer grafisi, altta yatan bir üriner sistem enfeksiyonunun tespiti için idrar tetkiki, kardiyak bir trombus varlığının belirlenebilmesi için Ekokardiyografi, santral sinir sisteminin ensefalit, menenjit gibi enfeksiyöz hastalıklarından ayırımı veya SAK ayırıcı tanısını yapmak için lomper ponksiyon faydanabileceğimiz diğer laboratuvar tanı araçlarıdır.

2.6.3. İnme'de Görüntüleme

İnme ivedilikle tanısı konup tedavisi yapılması gereken hayati tehdit eden bir klinik durumdur. Acil servise inme kliniği ile başvuran hastanın etyolojisinin belirlenmesi tedavi planının en önemli aşamasıdır. Akut inmede bilgisayarlı tomografi (BT) ile manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniklerinden hangisinin tercih edilmesi gerektiği konusunda fikir birliği yoktur (31).

BT ve MRG ile akut dönemde:

- Acil servise başvuran hastanın klinik durumun serebrovasküler bir olay sonucu mu yoksa metabolik veya santral sinir sisteminin diğer hastalıklarından (tümör, ensefalit, menenjit) mı kaynaklandığının ayırımı yapabiliriz,
- Kliniğe serebrovasküler bir olay neden olmuş ise iskemik veya hemorajik ayırımı yapabiliriz,
- İskemik ise etyolojiyi ve etkilenen alanı tespit edebiliriz,
- En önemlisi ise hastaya yapılacak tedaviyi belirlemektir ki bu prognoza etki eden en önemli faktördür.

MRG ve BT' nin karşılaştırıldığı değişik çalışmalarda farklı olmasına rağmen yapılan bir çalışmada iskemik inmede BT sensitivitesi % 16, spesifitesi % 98; MRG sensitivitesi % 83, spesifitesi ise % 96 bulunmuştur. İntrakranial kanamayı ekarte etmek için yapılması gereken ilk tetkik kontrastsız beyin BT'dir. MRG iskemik inme tanısında erken dönemlerden itibaren kullanılan sensitivitesi yüksek bir görüntüleme yöntemidir (32).

Transkraniyal Doppler USG, Digital Subtraction Anjiyografi (DSA), BT anjiyografi veya MRG anjiyografi de inme hastalarında etyoloji araştırılması ve tedavi planlanması için kullanılabilen diğer görüntüleme yöntemleridir (33, 34).

2.7.Akut İskemik İnme Tedavisi

Akut iskemik inme tedavisini,

- Rekanalizasyon;
 - İntravenöz trombolitik tedavi,
 - İntraarteriyel trombolitik tedavi,
- Erken sekonder profilaksi,
- Nöroprotektif tedavi,
- Komplikasyonların tedavisi şeklinde başlıklara ayırabiliriz.

2.7.1.Rekanalizasyon

Rekanalizasyon, tıkalı damarın intravenöz veya intraarteriyel trombolitik ajanlarla veya mekanik tromboliz ile açılması işlemlerini kapsar.

- **İntravenöz Trombolitik Tedavi:** Bu tedavideki amaç sistemik fibrinolitik ajanlar ile serebral damarlarda tıkanıklığa yol açmış olan pıhtının eritilerek reperfüzyonun sağlanmasıdır. Günümüzde akut iskemik inmede etkinliği bilimsel çalışmalar ile net bir şekilde ortaya konulmuş tek tedavi seçeneği intravenöz rekombinant doku plazminojen aktivatörü (iv-rtPA) tedavisidir (35).

İv-rtPA tedavisi, semptom başlangıcından itibaren ilk 3 saat içerisinde tedaviye başlanabilen ve kontraendikasyonu (Tablo-5) olmayan tüm iskemik inme hastalarında endikedir (35).

Tablo 5 - İnvtravenöz Trombolitik Tedavi Kontraendikasyonları

KESİN KONTRAENDİKASYONLAR

1. Beyin BT’de hemoraji veya “tam yerleşmiş” enfarkt
 2. Kanama riski fazla olan veya inme dışı semptomatik beyin lezyonları(tümör, abse, AVM, anevrizma, kontüzyon gibi)
 3. Bilinen ve kesin tanı konulmuş bakteriyel endokardit
 4. İskemik atak semptomlarının infüzyon başlatılmasından 3 saatten daha uzun süre önce ortaya çıkması ya da semptomların ortaya çıkış zamanının bilinmediği durumlar
-

GÖRECELİ KONTRAENDİKASYONLAR

1. Hafif dereceli yani uzun dönemde bariz sakatlığa yol açmayabileceği düşünülen defisit(<6 NIHSS)
 2. Nörolojik defisiti belirgin düzelme gösteren hastalar(NIHSS ile 4<)
 3. Son 3 ayda içinde bariz travma
 4. Son 10 gün içinde göğüs kompresyonu uygulanan kardiyopulmoner resüsitasyon
 5. Son 3ay içinde inme öyküsü
 6. İntrakranial kanama öyküsü
 7. Geçirilmiş subaraknoid kanama(SAK) öyküsü veya SAK düşündürülen semptomların bulunması
 8. Son 14 gün içinde majör cerrahi
 9. Son 10 gün içinde minör cerrahi(böbrek veya karaciğer biyopsisi,torasentez, ve LP dahildir)
 10. Kompres edilemeyecek bölgelerde son 14 gün içinde yapılan arteriyel ponksiyon
 11. Hamile(post partum 10. Gün dahil) ve emziren kadınlar
 12. Bakteriyel endokardit şüphesi
 13. Son 21 gün içinde gastrointestinal, genitoüriner, veya respiratuar kanama
 14. Bilinen kanma diatezi
 15. Diğer nedenlere bağlı olarak yaşam beklentisi 1yıl veya daha az olduğu tahmin edilen hastalar
 16. Periton diyalizi ve hemodiyaliz
 17. Geliş aPTT>40 sn ve trombosit sayımı<100.000/cc
 18. Oral antikoagülan alan veya alamayanlarda geliş INR>1,7 (INR yok ise PT>15)
 19. Sistoloik kan basıncı >185mmHg ve/veya diastolik kan basıncı>110mmHg olması
 20. İnme ile eş zamanlı epileptik nöbet olması
 21. Glukoz>400mg/dl veya <50mg/dl
 22. Klinik olarak(NIHSS>25) yada uygun görüntüleme teknikleriyle değerlendirildiğinde şiddetli inme(>1/3 hemisfer)
 23. Hemorajik oftalmik tablolar: (Diyabetteki hemorajik retinopati gibi)
 24. Herhangi bir SSS harabiyeti öyküsü(neoplazm,anevrizma,intrakraniyal veya omurilik ameliyatı)
 25. Önceden geçirilmiş inme ve diabetes mellitus kombinasyonu
-

Trombolitik tedavi uygulama kararını vermeden önce hastanın klinik tablosunun derecesi ve klinik stabilizasyonunu değerlendirmek gerekmektedir. Klinik tablonun

ağırlığını derecelendirmede NIHSS (“The National Institutes of Health Stroke Scale”) inme skalası tercih edilmektedir.

Akut iskemik inmede standart rtPA dozu 0.9 mg/kg (maksimum doz: 90 mg) dır. Bu miktarın %10’u iv bolus kalan %90’ı da bir saat içinde intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. Trombolitik tedavi verilen hastalar ilk 24 saatlik süre boyunca yoğun bakım ünitesinde yakın takip edilmelidir (36). Bu dönemde nörolojik muayenenin saatlik takibi yapılmalıdır. Kan basıncı, vücut sıcaklığı, nabız ve solunum sayısı ilk iki saat 15 dakika aralıklarla altıncı saate kadar 30 dakika aralıklarla ve kalan dönemde bir saatlik aralarla takip edilmelidir.

İntravenöz rekombinant doku plazminojen aktivatörü (iv-rtPA) tedavisine alternatif olabilecek yeni nesil trombolitik ajanlar olan tenekteplaz ve reteplaz ile henüz yapılmış randomize bir çalışma mevcut olmamakla birlikte çoğunluğu vaka serileri şeklinde olarak yapılan çalışmalar devam etmektedir.

- **İntraarteriyel Trombolitik (endovasküler) Tedavi:** İntravenöz tedavinin sınırlı tedavi alanı ve düşük rekanalizasyon oranları nedeniyle alternatif bir tedavi olarak ön plana çıkan bu tedavi metodu ,
 - Lokal trombolitik uygulaması,
 - Mekanik tromboliz / trombektomi , olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır.

Bu iki yöntem pratikte genellikle kombine edilerek kullanılmaktadır. İntraarteriyel tedavi ile daha geç dönemde ve sistemik olarak daha düşük kanama riskine sahip olunmuştur ancak günümüzde halen intraarteriyel revaskülarizasyon cihazlarının, akut iskemik inme hastalarında ilk 6 saat içinde intravenöz trombolitik tedaviye kıyasla daha üstün klinik gidiş sonuçları verdiğini gösteren çalışma yoktur. Tedavide kullanılan endovasküler mekanik trombolitik yöntemlerin hiçbirinin yararları kontrollü randomize çalışmalarda değerlendirilmediğinden ancak seçilmiş vakalarda kurtarma tedavisi olarak kullanılmaları gerekmektedir.

2.8.İskemik İnmede Medikal Profilaksi

İskemik inme geçiren hastaların bir yıl içinde tekrar inme geçirme oranı %8-15’tir (37). Dünya Sağlık Örgütü inme nedeniyle yılda ortalama 5.5 milyon kişinin öldüğünü ve bunun da %8-12’sinin ilk 30 gün içinde gerçekleştiğini bildirmektedir. Bu nedenle iskemik inme olgularında profilaksi çok önemsenmektedir (38).

İnmenin medikal profilaksisi antiagregan ve antikoagulan ajanlar ile sağlanmaktadır.

- **Antiagregan Tedavi:** Akut iskemik inme sonrası profilaksi için tercih edilmesi gereken en önemli ajan aspirindir. Aspirin ile birlikte tiklopidin, klopidogrel, dipiridamol, silastazol ve glikoprotein IIa/IIIb inhibitörleri gibi trombosit agregasyonu, aglütinasyonu ve endotelial yüzeye tutunmasını azaltan tedaviler de kullanılmaktadır (39). Akut iskemik inme olgularında beyin BT ile hemorajik inme dışlanmışsa başka bir kontraendikasyon da yoksa inme klavuzlarında aspirinin bütün hastalara rutin başlanması gerektiği ifade edilmektedir (40).

2.9.DNA Hasarı

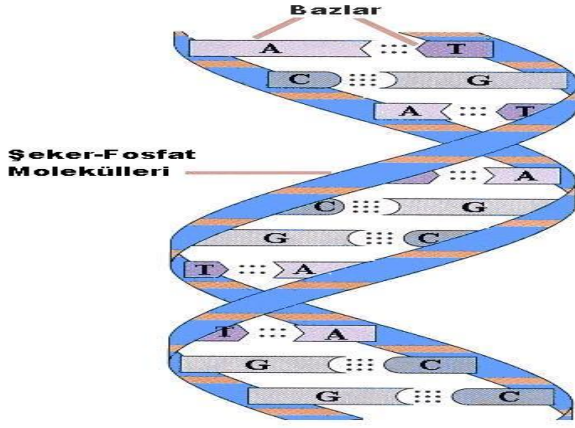
“DNA hasarı” endojen ve ekzojen faktörlerin etkisiyle genetik materyalde meydana gelen değişiklikler olarak adlandırılır (41).

Ekzojen faktörler; güneşten gelen ultraviyole ışınlar, iyonize radyasyon, sigara, parasetamol gibi bazı ilaç intoksikasyonları, pestisidler, mantar kaynaklı aflatoksinler, bazı kemoterapi ilaçları (sisplatin, nitrofurantoin, bleomisin, doksorubisin v.b.), demir, bakır, nikel, krom, civa gibi bazı metallerdir. Endojen faktörler ise; oksidatif metabolizma, DNA'nın spontan değişiklikleri gibi faktörlerdir (42).

2.9.1.DNA'nın Yapısı ve Fonksiyonu

DNA, temel yapıtaşı nükleotidler olan canlılarda genetik bilginin saklandığı protein sentezinden sorumlu olan bir nükleik asittir. Bu genetik yapının replikasyon yoluyla nesilden nesile geçmesini sağlar.

Nükleotidler karşılıklı iki zincir şeklinde biraraya gelerek DNA çift sarmal yapıyı oluştururlar (Şekil-1). Nükleotidler; azotlu bir baz, bir pentoz ve bir fosfat olmak üzere 3 komponentten oluşur: Azotlu baz ve pentoz birbirine β -N-glikozid bağları ile bağlanarak nükleozidleri, nükleozidlere fosfat eklenmesiyle de nükleotid oluşur. Azotlu bazlar; pürin ve pirimidin bazlarıdır. Bunlar timin (T), adenin (A), sitozin (C), guanin (G) dir. DNA çift sarmalında bir koldaki her bir baz, diğer kolun bir bazına hidrojen bağı ile bağlanarak baz çiftini oluşturur (43).



Şekil 1: DNA çift sarmal yapısı

2.9.2.DNA Hasarı Tipleri

2.9.2.1.Mutasyon

Genetik materyalde meydana gelen kalıtsal değişikliklere mutasyon denir. Bu değişiklikler üreme hücrelerinde meydana gelirse sonraki nesillere aktarılabilmeleri, somatik hücrelerde meydana gelirse kansere neden olabilmeleri nedeniyle önemlidir.

Mutasyonlar ;

A. Oluş nedenlerine göre ;

- Spontan mutasyonlar
- İndüklenmiş mutasyonlar

B. Neden oldukları kalıtsal şekillere göre ;

- Kromozomal mutasyonlar
 - Kromozom sayısındaki değişiklikler
 - Kromozom yapısında ve düzenindeki değişiklikler
- Gen mutasyonları
 - Nokta mutasyonları
 - Birden fazla baz çiftini ilgilendiren mutasyonlar

C. Sonuçlarına göre;

- Sessiz mutasyon
- Nötral mutasyon
- Yanlış anlamlı mutasyon
- Anlamsız mutasyon

2.9.2.1.1.Spontan Mutasyonlar

Hücredeki normal fonksiyonlar sonucu oluşan ve genellikle bir ekzojen veya mutajenle etkileşimle ortaya çıkan mutasyonlardır.

- **DNA Replikasyon Hataları:** DNA replikasyonunda hatalı eşleşme ,hatalı baz giriş ve çıkışına göre mutasyonlar olabilir. Replikasyondan sorumlu enzim DNA polimeraz'dır.
- **Deaminasyon:** Adenin (A) ve Sitozin (C)'deki bir amino grubu keto grubuna dönüştürülür.Deaminasyon, DNA'da normalde bulunmaması gereken urasilin fark edilmesiyle onarılır. Eğer fark edilip onarılmazsa Urasilin karşısına Adenin gelmesi sonucu C:G*T:A değişimi ve transisyonel mutasyon oluşur.
- **Depürinasyon:** Pürin bazları ile deoksiriboz arasındaki bağın kopmasından kaynaklanır. Pürin eklenemez veya buraya mutant bir baz eklenir.
- **Alkilasyon:** Bazlara, alkil grubunun (metil veya etil) eklenmesi işlemidir. Alkilasyon, bazen replikasyonda yanlış eşleşmelere neden olur bazen de polimerazı durdurur. Nitrozaminler, etilmetilsülfonat ve N-metil-N1-nitrosoguanidin en önemli alkilleyici ajanlardır..
- **T-T ve T-C dimerleri oluşumu:** Ultraviyole C ve Ultraviyole B ışınları DNA tarafından kuvvetli bir şekilde absorbe edilir, DNA ile reaksiyona girerek pirimidin dimerleri (T-T, T-C) oluştururlar. Bunlar replikasyon ve transkripsiyonu bloke ederler. Melanom oluşumunda rol oynarlar.
- **Çift iplik kırıkları oluşumu:** DNA'daki zararın potansiyel olarak en tehlikeli tipi onarım için bozulmamış kalıp bir DNA ipliği bırakmayacak şekilde çift sarmalın her iki ipliğinin de kırıldığı durumdur. Bu tip kırıklar iyonize radyasyon, oksitleyici ajanlar, eşleşme hataları ve hücredeki bazı metabolizma ürünlerinin etkisi sonucu ortaya çıkar. Eğer bu bölgeler onarılmadan bırakılırsa kromozomların hızlı bir şekilde daha küçük parçalara ayrılmasına neden olur.
- **Oksidatif Hasar:** Serbest radikaller, endojen ve ekzojen faktörlere bağlı olarak oluşurlar. Kararsız moleküller olan serbest radikaller, DNA ile kolayca reaksiyona girerek hasara yol açarlar. En önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Hidroksil radikalleri; bazlar ve deoksiriboz ile kolayca reaksiyona girer. Hidrojen peroksit, membranlardan kolayca geçip DNA'ya ulaşır ve hasar oluşturur. Süperoksit gruplarının hızlı bir şekilde oluşturduğu singlet oksijen, guanine spesifik bağlanarak hasar oluşturur.

2.9.2.1.2. İndüklenmiş Mutasyonlar

Mutasyonlar, bazı ajanlar veya bileşikler varlığında artarsa buna indüklenmiş mutasyon denir. Bu ajanlar fiziksel, kimyasal ve biyolojik ajanlardır. Isı, radyasyon, kanser tedavisinde kullanılan ajanlar, aflatoksin mutasyon oluşumuna neden olurlar.

2.9.2.1.3. Kromozom Sayısındaki Değişiklikler

Haploid yapının katları şeklinde olmayan kromozom artışları anöploidi olarak adlandırılır. Bunlar monozomi, trizomi, tetrazomidir. Haploid yapının katları şeklinde olan kromozom artışları ise öploidi olarak adlandırılır.

2.9.2.1.4. Kromozom Yapısında ve Düzeninde Değişiklikler

Delesyon, translokasyon, inversiyon ve duplikasyon bu grupta bulunan hasar tipleridir.

2.9.3. DNA Onarım Mekanizmaları

Hücre, DNA'sında hasar meydana geldiği zaman farklı onarım mekanizmalarını devreye sokarak onarma yoluna girer. Örneğin ağır hasarlarda hücre, apoptoz yoluna girerek ölüme gider veya hasarlı bölgeleri onarmaya çalışır. Onarım mekanizmaları hasarı düzeltemezse hücrede genom kararsızlığı meydana gelir ve sonunda kanser, yaşlanma veya genetik hastalıklara yol açar (44,45). DNA onarım mekanizmalarından sorumlu 130 gen ve bu genlerin kodladığı protein tanımlanmıştır (46-48)

- DNA onarımında sinyal iletimi ve onarımın düzenlenmesi ile ilgili genler
- Hatalı eşleşme onarımı, baz çıkarma onarımı ve nükleotid çıkarma onarımı ile ilgili genler.

2.9.3.1. Direkt Tamir Veya Hasarın Geri Döndürülmesi

- **Fotoreaktivasyon:** Ultraviyole ışınların meydana getirdiği DNA hasarları, mavi spektrum (300-500) içeren görünür ışığa maruz kaldığında aktifleşen fotolizaz enzimi tarafından eski biçimine döndürülür. Burdaki mekanizma, ultraviyole ışınların etkisiyle oluşan pirimidin dimerlerinin fotolizaz enzimi ile yok edilmesidir. Bu enzim ökaryot canlılarda yoktur.
- **O-6-metilguanin onarımı:** O-6-metilguanin, guanin'in O-6 pozisyonundaki alkilasyonu (metilasyonu) ile oluşur. Yani alkilleyici ajanın etkisiyle meydana gelir. Hücrelerde DNA

tamir proteini olan O-6-metilguanin-DNA metil transferaz enzimi, guanin bazındaki yanlış alkilasyonu geri çevirerek normal guanin oluşumunu sağlar (49,50). Ancak bu enzim görevini bitirdikten sonra irreversibl olarak baskılanır. Dolayısıyla enzimin aktivasyonu kadar sayısı da önemlidir.

- **Basit tek zincir kırıklarının ligasyonu:** X-Ray veya peroksitler gibi bazı ajanlar DNA zincirinde basit kırıklara neden olarak DNA hasarı oluştururlar. Bu basit kırıklar DNA Ligaz enzimi tarafından tamir edilirler. Söz konusu hasar, DNA Ligaz enziminin, 5'fosfat grubu ile 3'OH grubu arasında fosfodiester bağı oluşturmasıyla onarılır (51-53).

2.9.3.2. Eksizyon (kesip-çıkarma) Onarımı

En önemli onarım mekanizmalarından biridir. 3 aşamadan oluşur:

- Nükleaz enzimi tarafından, oluşan hasar veya hata tanınır ve kesilip çıkarılır.
- DNA polimeraz enzimi, oluşan boşluğu doğru bazlarla doldurur.

DNA ligaz enzimi, ligasyonla boşluğu tamamen kapatır (47,54).

- **Baz eksizyon onarımı (base excision repair-BER):** Yanlış yerleştirilmiş veya hasarlı bazları uzaklaştırmak için kullanılan tamir sistemidir. 3 basamaktan oluşur (55-57).
 - Yanlış bazın uygun bir DNA N-glikozilaz tarafından uzaklaştırılması ve bir AP (Apürinik/ Apirimidinik) bölge oluşması. AP bölgeleri spontan olarak kaybolan ya da glikozilaz etkisiyle uzaklaştırılan DNA bölgeleridir. Bir memeli hücresi günde 10000 pürin ve 500 pirimidin kaybeder.
 - Hasarlı DNA'ya AP bölgesinin 5' ucuna doğru AP endonükleaz tarafından çentik atılması ve AP bölgesine komşu bir 3'-OH ucu oluşturulması.
 - AP bölgesinin kesilip çıkarılarak (excision) uzaklaştırılması ve DNA polimeraz tarafından 3'-OH ucunun uzatılması.

İnsan hücrelerinde çok sayıda DNA N-glikozilaz tanımlanmıştır. DNA N-glikozilaz, DNA sarmalı üzerinde hatalı eşleşmeden kaynaklanan bükülmüş yapıyı tanır, baz ve deoksiriboz arasındaki N-glikozidik bağı hidroliz ederler. Ayrıca glikozilazlar bazların yüksek afinite gösterdiği bağlanma bölgelerine sahiptirler. Bu iki etken birleşince yanlış eşleşen bazın DNA çift sarmalından çıkarılması kolaylaşır. DNA N-glikozilazlar ayrıca AP liyaz aktivitesine sahiptirler. Bu şekilde AP bölgedeki 3'-OH ucunda DNA omurgasını keserler. Bir sonraki adımda AP endonükleazları 5' fosfodiester bağı hidroliz ederler ve uygun nüklotidin yer alması için abazik deoksiribozu uzaklaştırırlar.

Son basamakta, DNA polimeraz (polimeraz- β) tarafından doğru nükleotidin yerleştirilmesi ve zincirin ligasyonu ile onarım tamamlanır (55).

- **Nükleotid çıkarma onarımı (nucleotide excision repair-NER):**Hasarın tanınması, protein kompleksinin hasarlı bölgeye bağlanması, yaklaşık 24-32 nükleotid uzunluğunda bir fragmant içinde bırakacak şekilde lezyonun her iki tarafından hasarlı zincirin kesilmesi (insizyon), hasarı içeren oligonükleotidin uzaklaştırılması (degradasyon) , DNA sarmalı üzerinde meydana gelen boşluğun DNA polimeraz tarafından doldurulması (polimerizasyon) ve ligasyon aşamalarından oluşur (55).
- **Yanlış eşleşme onarımı (Mismatch excision repair-MER):** DNA replikasyonu sırasında oluşan ve çift sarmalda anormal boyutlara neden olan normal bazların hatalı eşleşmelerini düzeltir (55).

2.9.3.3. Replikasyon Sonrası (Rekombinasyon) Onarım

DNA tamir mekanizmaları ile onarılamayan DNA hasarı, replikasyondan sonra bu onarım sistemi ile tamir edilir. Hasarlı olan DNA replike olurken DNA polimeraz enzimi, önce lezyon bölgesine gelerek duraklar. Daha sonra yeni sentezlenen zincirde bir boşluk bırakarak işlemine devam eder. Burdaki boşluğa yanıt olarak Rec-A proteini rekombinasyonel değiş tokuş işlemi ile hasarsız segmenti bu boşluğa yerleştirir. Bu arada verici sistemde oluşan boşluk da doldurulur (51).

2.9.3.4. S. O. S. (Acil) Onarımı

DNA hasarının ciddi olduğu durumlarda ve diğer tamir mekanizmalarının yetersiz kaldığı durumlarda aktive olan acil onarım mekanizmasıdır. DNA sentezi sırasında bir lezyonun üzerinden atlamak yerine DNA polimerazın, lezyon karşısında replikasyonunu devam ettirmesini sağlar (51,52).

2.9.3.5. DNA Çift Zincir Kırığı Onarımı

DNA çift zincir kırıkları, DNA hasarları içinde en ciddi olanıdır. Çünkü bu hasarlar onarılmadığı zaman veya yanlış onarıldığında hücre ölümüne, kansere neden olurlar (55).

- **Homolog olmayan uçların bağlanması (NHEJ):** Homolog olmayan uçların bağlanmasında rol oynayan en önemli protein Ku 70-Ku 80 (DNA bağımlı protein kinaz katalitik subunit) dir. DNA bağımlı protein kinaz aktif hale gelir ve diğer proteinlerin

hasarlı bölgeye gelmesine neden olur. Oluşan protein kompleksi, kırık uçların onarılmasını sağlar (45).

Tek zincirdeki basit kırıklar DNA ligaz tarafından onarılır. Ancak DNA ligaz sadece 5'-fosfat ve 3'-hidroksil grubuna sahip uçları birleştirebilir (55). Bu onarım yolundaki hataların Burkitt lenfoma, KML gibi hastalıklarla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (51,58).

- **Homolog uçların bağlanması(homolog rekombinasyon-HR):** DNA çift zincir kırıkları, genetik bilgi korunarak homolog rekombinasyon ile onarılabilir. Mayalar bu yolu çok etkin kullanmaktadırlar. Homolog rekombinasyonda rol oynayan BRCA-1 ve BRCA-2 genlerindeki mutasyonların meme ve over kanseriyle bağlantılı olduğu görülmüştür (51,52).

2.10.Oksidatif Stres ve Total Antioksidan Kapasite

Organizmada metabolik olaylar sırasında oksijen, serbest oksijen radikallerine dönüşür. Metabolik olaylar neticesinde meydana gelen serbest oksijen radikallerinin oluşumu ile bunlara karşı koyan anti-oksidan sistem arasında bir denge bulunmaktadır. Bu dengede, serbest radikallerin miktarı artar veya anti-oksidan sistem yetersiz kalırsa serbest radikaller hücrenin tüm yapısına zarar vererek oksidatif hasara yol açar ve buna da oksidatif stres denir (59).

2.10.1.Serbest Oksijen Radikalleri

Serbest radikaller için yapılacak en uygun tanım; bir serbest radikalın moleküler ya da atomik yörüngesinde bulunan ve genelde çok reaktif olan çiftlenmemiş elektron bulunduran bir kimyasal ürün olduğu şeklindedir (60). Atomlardaki elektronlar yörünge olarak bilinen boşluklarda hareket ederler. Her yörüngede birbirine zıt yönde hareket eden en fazla iki elektron bulunur. Bir çift elektron taşıyan moleküllerin magnetik alanı yoktur; elektronlar birbirine zıt yönde magnetik bir alan yaratabilirler. Serbest radikaller; çok kısa yaşam süreli, ancak yapılarındaki dengesizlik nedeniyle çok aktif yapıda olup tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermektedir. Serbest radikal reaksiyonları, bağışıklık sistemi hücrelerinden nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için gerekli olmasının yanında serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır (61).

En önemli serbest oksijen radikalleri; süperoksit (O_2^-) radikali, hidroksil radikali (OH^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), singlet oksijen, peroksil radikali (ROO), hipoklorid (HOCl),

organik peroksit radikali (RCOO), alfoksil radikali (RO) ve perhidroksil radikali (HO₂) gibi reaktif oksijen türevleridir.

- **Serbest Radikallerin Fizyolojik Görevleri;**

1. Serbest radikaller birçok hücre faaliyetine katılırlar. Yani normal hayatın bir parçasıdır. Mitokondriler glikoz ve yağ asitlerini oksitlerken serbest radikaller ortaya çıkar.
2. Lökositler bakteri ve virüsleri tahrip ederken (fagositoz) serbest radikalleri kullanırlar. Karaciğerin detoksifikasyon işlevi sırasında serbest radikallerin bulunması şarttır.

2.10.1.1.Süperoksit Radikali

Kararsız bir yapı olan süperoksit (O₂⁻) radikali moleküler oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi ile oluşur (62). Bu radikalinin hücre içi kaynağı, mitokondri iç zarında bulunan solunum zincirinde meydana gelen oksidatif fosforilasyon olayı iken hücre dışı kaynak ise endotel hücreler, trombositler, lenfositler, fibroblastlar ve diğer hücreler tarafından normal hücrel reaksiyonlardır. Süperoksit radikali tek başına önemli hücre hasarlarına yol açmaz.Ancak süperoksit radikalleri, oksitleyici ve metal iyonları redükleyici etkileri ile oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatırlar.Antibakteriyel etki için gerekli olan bu radikal yapımı, daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatabilmektedir (60,63,64).

2.10.1.2.Hidrojen Peroksit

Süperoksitlerin enzimatik veya non-enzimatik dismutasyonu tepkimeleri ile ya da oksijenin enzimatik olarak iki elektron ile indirgenmesiyle hidrojen peroksit (H₂O₂) oluşur. Hidrojen peroksitin demir, bakır gibi metal iyonlarının varlığında hidroksil radikalinin öncülü olarak davranmasından dolayı oksitleyici bir tür olarak bilinmektedir (65,66).

Hidrojen peroksit, membranlardan kolaylıkla geçip hücreler üzerinde bazı fizyolojik rollere sahip olabilir. Hidrojen peroksit özellikle proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile tepkimeye girerek, yüksek oksidasyon düzeyindeki reaktif demir formlarını oluşturabilmektedir. Bu formdaki demir çok güçlü oksitleyici özelliklere sahip olup, hücre zarlarında lipit peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatabilmektedir (60,63,65).

2.10.1.3.Hidroksil Radikalı

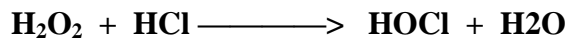
Hidroksil radikali (OH) ,hidrojen peroksitten oluşmaktadır. Hidroksil radikali, en aktif ve en toksik oksijen radikali olup yarı ömrü çok kısadır ama verdiği zararlar çok fazladır. Biyolojik sistemlerin tanıdığı en reaktif tür olan OH, su dahil ortamda rastladığı her molekül ile tepkimeye girer (65). Hidroksil radikalının sebep olduğu en önemli hasar, lipid peroksidasyonu olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur. Hücre zarı su içermediğinden OH'ın başlıca hedefi yağ asididir. Zar lipidlerinin peroksidasyonu, zarın yapısını bozar ve geçirgenliğini artırıp hücre ölümüne sebep olabilir (60,63).

2.10.1.4.Singlet Oksijeni

Singlet oksijen , oksijenin uyarılmış şekline denir. Yapısında eşleşmemiş elektronu bulunmadığından serbest radikal olarak değil ancak serbest radikal reaksiyonları başlattıklarından serbest radikal sınıfına dahil edilmiştir. Vücutta deri ve retina gibi gün ışığına maruz kalan bölgelerde sıkça oluştuğu tespit edilmiştir (60).

2.10.1.5.Hipoklorik Asit

Hipoklorik asit tek başına reaktif değildir ama reaktif oksijen türleri içinde yer almaktadır. Fagositik hücrelerin bakterileri öldürmesinde önemli rol oynar.Başlıca hedefinin proteinler olduğu ve protein karbonil bileşiklerinin (PCC) oluşumunu indüklediği bildirilmektedir. Özellikle nötrofiller myeloperoksidaz enzimleri aracılığıyla önce O₂⁻'i oluştururlar ve daha sonra dismutasyonu ile oluşan hidrojen peroksiti klorür iyonu ile birleştirerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan HOCl'i meydana getirirler.



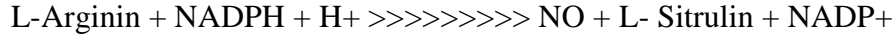
Şekil 2 : Hipoklorik asit oluşumu

2.10.2.Serbest Nitrojen Radikalleri

Nitrik oksit (NO), reaktif nitrojen türevlerinin en önemlisidir, bir azot ve bir oksijenin çiftleşmemiş elektron vererek birleşmesinden meydana gelir ve bu yüzden radikal tanımına uyar.NO, L-Arginin'in enzimatik olarak L-Sitrulin'e dönüşümü sırasında açığa çıkar ve bu tepkimede rol alan enzim, nitrik oksid sentetaz enzimidir (NOS). Yağda çözünür ve hücre zarlarından kolaylıkla geçer. Yarılanma ömrü çok kısa olup 3-5 sn'dir. Damar düz kas hücrelerinde gevşemeye, trombosit adezyon ve agregasyonunda ise inhibisyona yol açar. 3 tip

nitrik oksit vardır. Bunlar; nöronal nitrik oksit, indüklenebilir nitrik oksit ve endotelial nitrik oksittir. Vücutta çok fazla oluşurlarsa protein, karbonhidrat, DNA ve lipidlerde hasara neden olurlar.

NOS



Şekil 3 : Nitrik oksit oluşumu

2.10.3.Serbest Oksijen Radikallerinin Hücreye Zararlı Etkileri

Oksijen, plazma membranında, endoplazmik retikulumda, mitokondride, peroksizomlarda ve sitozollerde oksidatif enzimler tarafından serbest radikallere dönüştürülmektedir. Bu serbest radikaller, hücresel lipid, protein ve DNA'da çeşitli derecelerde hasara neden olurlar (59).

- **Membranların Lipid Peroksidasyonu:** Lipid ve proteinlerden oluşan hücre ve organel zarlarında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller tarafından peroksit, alkol, malondialdehit, etan ve pentan gibi yıkım ürünlerine dönüşmesine lipid peroksidasyonu denir (62,67).

Serbest radikaller, çoklu doymamış yağ asitlerinden hidrojen atomunu uzaklaştırarak zincir reaksiyonunu başlatırlar. Hidrojen atomu uzaklaşınca karbon atomu üzerinde eşleşmemiş elektron kalır ve karbon merkezli lipid radikali (L-) haline gelir. Bu radikal, oksijen molekülü ile reaksiyona girerek lipid peroksil radikali (LOO-) haline gelir. Lipid peroksil radikali komşu yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşmasına neden olurken bir yandan da açığa çıkan hidrojen atomunu alarak lipid hidroperoksitlerine (LOOH) dönüşür. Ve yayılarak çok sayıda lipid hidroperoksitlerine dönüşür. Bunlar ilerleme reaksiyonu olarak adlandırılır (62,67-70).

Sonuç olarak da hücrede deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonuna yol açar (62).

- **Proteinlerin Oksidatif Modifikasyonu:** Proteinler, serbest radikal hasarına duyarlı moleküllerdir. Proteinler, aminoasit dizilişlerine bağlı olarak etkilenirler. Serbest radikallerin etkisi ile protein molekülleri üzerindeki sülfhidril gruplarında daha fazla hasar meydana gelmektedir (67,71). Protein moleküllerinin yapısı değişmekte ve oksidasyon reaksiyonları sonucu büyük agregatlar haline dönüşebilmektedir. Proteinlerin temel

yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir (72,73).

- **Karbonhidratlara Etkileri:** Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelmektedir. Açığa çıkan okzoaldehitlerin proteinlere bağlanabilme özelliklerinden dolayı kanser ve yaşlanmaya neden olurlar (62).
- **Oksidatif Stres ve DNA Lezyonları:** Hücre için çok büyük öneme sahip bir yapıtaşı olan lipidler tıpkı karbonhidratlar ve proteinler gibi DNA'da serbest radikaller tarafından oksidatif hasara uğrayabilmektedir. İnsan vücudunun her hücresinde DNA'nın günde 103 kez oksidatif hasara maruz kaldığı öne sürülmüştür. Sağlıklı bireylerde DNA hasarı ve onarımı arasındaki denge nedeniyle çok düşük düzeylerde DNA hasarı saptanabilmektedir. Olası bir dengesizlik durumunda veya antioksidan sistemde yetersizlik, DNA onarım mekanizmalarında bozukluklar gibi durumlarda oksidatif DNA hasarının artmaktadır. DNA'da tek ve çift zincir kırıkları, baz dizilimi hataları, hatalı eşleşmeler, DNA-protein arasında çapraz bağlanma oksidatif hasar sonucunda olabilir (74,75).

Serbest radikaller, DNA'da mutasyonlara ve hücre ölümlerine neden olabilirler. Hidroksil ve süperoksit radikalleri, DNA'da oksidatif hasar oluşturan radikallerdir. Hidroksil radikali, DNA'daki dört bazın herhangi birine saldırı yapabilirken, süperoksit radikali dal kırığından ziyade, guanine spesifik bağlanarak hasar oluşturur (70).

DNA çok sayıda negatif yüklü fosfat grupları içeren ve çeşitli katyonları bağlama yeteneğine sahip büyük bir anyondur. Fe ve Cu iyonları; negatif yüklü DNA'ya sürekli bağlı oldukları gibi oksidatif stres altında hücre içinde bulunan proteinlerden serbestleşerek de DNA'ya bağlanabilmektedir. Metal iyonlarının bağlanmaları DNA molekülünü hidrojen peroksidin hedefi haline getirmektedir. Doğrudan DNA'da hasar yapmayan hidrojen peroksid, membranı kolayca geçerek nükleusta Fe-Cu iyonları ile reaksiyona girerek (Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonları) reaktivitesi çok yüksek olan hidroksil radikallerini oluşturarak DNA'da hasara neden olur. Oluşan hidroksil radikalleri, radikal temizleyicileri tarafından uzaklaştırılmazsa veya hidroksil radikal temizleyicilerinin oluşturduğu radikaller de DNA'ya hasar verebilmektedir. Doku kültür ortamının Fe⁺² ve Cu⁺² iyon konsantrasyonunun artırılması ile oksidatif DNA baz hasarının arttığı ve H₂O₂'ye maruz bırakılan hücrelerde Cu² ve/veya Fe² şelatörlerinin kullanımının DNA'daki oksidatif hasarı önlediği belirtilmiştir (76).

DNA'da oksidatif hasar ile başlangıçta dal kırıkları oluşur. Tek dal kırıklarında, karşı daldaki bilgi doğru okunarak 'hasarlı dal onarıcı enzimlerle' onarılabilir. Bu yüzden çift dal kırıkları daha önemlidir (75).

Organizmada normal şartlarda oluşan düşük düzeylerde oksidatif DNA hasarı, DNA onarım enzimleri sayesinde minimal hata riski ile etkin bir şekilde onarılabilir. Ancak DNA onarım enzimleri ve DNA polimerazın oksidatif stres altında hasarlanmaları doğru replikasyon ve transkripsiyon olasılığını azaltmaktadır. Onarım tamamlanıncaya kadar, hücreler bölünmelerini genellikle durdurarak kendilerini korumaktadırlar (77).

DNA'daki oksidatif hasar yüksek düzeylere ulaştığında hücre ölümü gerçekleşmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda oksidatif DNA hasar göstergesi olarak sıklıkla baz hasarları analizlenmiştir. Bakır iyonları DNA'da guanin-sitozin'den zengin bölgelerde yüksek oranda bulunduğu için oksidatif hasara en fazla maruz kalan baz 'guanin' dir. Bu nedenle en yaygın olarak ölçülen baz hasarı,8-hidroksideoksiguanozin'dir.8-hidroksideoksiguanozin, oksidatif DNA baz hasarının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (74,75,77).

2.10.4.Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Savunma Sistemleri, Antioksidanlar

Reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için birçok savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar "**antioksidan savunma sistemleri**" veya kısaca "**antioksidanlar**" olarak bilinir (78).

Genel olarak antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olarak ikiye ayrılırlar (79,80).

- **Endojen antioksidanlar;** enzim olarak görev yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenmektedir. Enzimatik olan antioksidanlar, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), glutatyon transferaz (GST), glutatyon redüktaz ve mitokondrial oksidaz sistemidir. Non-Enzimatik olanlar ise, bilirubin, albumin, ürik asit, alfa tokoferol, askorbik asit, seruloplazmin, transferrin, ferritin ve glutatyon gibi maddelerdir.
- **Eksojen antioksidanlar;** allopurinol, folik asit, B12, B2, B5, C vitamini, E vitamini, flavinoidler, asetilsistein, mannitol, adenozin, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir (60,79,81).

Bir başka sınıflandırma da hücre içi, hücre dışı ve zar antioksidanları şeklinde olan sınıflandırmadır.

- Hücre içi antioksidanlar; süperoksit dismutaz enzimi, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz enzimidir.
- Zar antioksidanları; E vitamini, koenzim Q, β karotendir.
- Hücre dışı ise; transferin, laktoferrin, haptoglobin, albumin, seruloplazmin, billirubin, askorbik asittir (67).

2.10.4.1.Enzimatik Endojen Antioksidanlar:

1) Süperoksit Dismutaz (SOD):

Süperoksit serbest radikalinin ($O_2 \cdot -$) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dönüşümünü katalizleyen bir antioksidan enzimdir. SOD'nin fizyolojik fonksiyonu hücreleri süperoksit serbest radikalinin ($O_2 \cdot -$)lipid peroksidasyonu gibi zararlı etkilerine karşı korumaktır. SOD, fagositik edilmiş bakterilerin hücre içi öldürülmesinde de rol oynar. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanımı olan dokularda fazladır ve doku pO_2 artışıyla artar. SOD'nin hücre dışı aktivitesi çok düşüktür. Okaryotlarda bu enzimin 3 adet izoenzimi vardır. Bunlar taşıdıkları metallere ve lokalizasyonlarına göre; Cu-SOD, Zn-SOD ve Mn-SOD şeklinde sınıflara ayrılırlar. Mn-SOD mitokondrial bir izoenzimdir ve indüklenebilir yapıdadır. Yani Süperoksit yapımının artması ile bu enzimin de transkripsiyonu, dolayısıyla üretimi artmaktadır (82).

2) Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px):

Yapısında selenyum atomu ihtiva eder. Glutatyon peroksidaz, hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Fagositik hücrelerde de önemli fonksiyonları vardır.

Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesini önler. Eritrositlerde GSH-Px oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır. Vücudun tüm doku ve hücrelerinde bulunmakla birlikte beyindeki aktivitesi diğer bazı dokulara göre daha azdır (83). Fosfolipid hidroperoksit glutatyon peroksidaz (PLGSH-Px) adı verilen enzim ise membran fosfolipid hidroperoksitlerini alkollere indirger. Membrana bağlı en önemli antioksidan olan vitamin E yetersiz olduğunda membranın peroksidasyona karşı korunmasını sağlar. Eritrositlerde en kuvvetli antioksidandır. Glutatyon peroksidaz yetersizliği selenyum bu enzimin bir integral parçasıdır (78,84).

3) Glutasyon S-Transferazlar (GST):

Glutasyon S-transferazlar (GST), başta arasidonik asit ve lineolat hidroperoksitleri olmak üzere lipid peroksitlerine karşı selenyum-bağımsız GSH-Px aktivitesi göstererek antioksidan savunma mekanizması oluştururlar. Bu enzimlerin katalitik ve katalitik olmayan fonksiyonları vardır. Hem detoksifikasyon yaparlar hem de hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı rolleri bulunmaktadır (60).

4) Katalaz (CAT):

Katalaz yapısında dört tane hem grubu içerdiğinden hemoprotein olarak kabul edilmistir. Katalaz esas olarak peroksizom ve mitokondrilerde bulunur. Katalaz, hidrojen peroksidi (H_2O_2); suya ve oksijene parçalar. Granulomatoz hücrelerde katalaz, hücreyi kendi solunumsal patlamasına karşı koruma işlevini de görür. Beyindeki aktivitesi birçok dokuya göre azdır (85).

5) Glutasyon reduktaz:

Glutasyon reduktaz, GSH-Px'in hidroperoksitleri indirgenmesi sonucu oluşan okside glutasyonu (GSSG) tekrar indirgenmiş glutatyona (GSH) dönüştürerek dolaylı antioksidan etki gösterir (60).

6) Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi:

Mitokondriyal sitokrom oksidaz solunum zincirinin son enzimidir. Süperoksidi (O_2^-) detoksifiye eder. Bu reaksiyon fizyolojik şartlarda sürekli cereyan eden normal bir reaksiyondur. Bu yolla bol miktarda enerji üretimi (ATP) sağlanır. Ancak çoğu zaman süperoksit (O_2^-) üretimi mitokondriyal sitokrom oksidaz enziminin kapasitesini aşar ve bu durumda diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksidin (O_2^-) zararlı etkilerine engel olurlar (86).

7) Tiyoredoksin Sistem:

Tiyoredoksin sistem; tiyoredoksin (Trx) ile tiyoredoksin redüktazı (TrxR) içeren iki antioksidan enzim sistemi içerir.

2.10.4.2. Nonenzimatik Endojen Antioksidan Savunma Sistemleri

1) Glutasyon (GSH):

Glutasyon; glutamik asit, sistein ve glisinden oluşan bir indirgeyici özelliği olan bir antioksidandır. Glutasyon, hücreyi serbest radikallere karşı korumaktadır (87,88). Antioksidan

olarak hidrojen peroksit, süperoksit ve organik peroksitleri (lipit peroksit gibi) süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz enzimi ile ortadan kaldırır (89). Bu reaksiyon sırasında glutatyon, peroksidaz enzimi tarafından bir çift hidrojen iyonu vererek GSSH' a yükseltgenir, GSSH ise glutatyon redüktaz tarafından katalizlenerek tekrar glutatyona indirgenir (94). Bu reaksiyon GPx ile oluşur, böylece GSH'ın meydana gelebilmesi için bir redoks döngüsü sağlanmış olur (90).

2) Vitamin C (Askorbik Asit):

Suda eriyen ve çok güçlü bir indirgeyici ajan olan C vitamini oksijen, nitrat, sitokrom a ve sitokrom c gibi bileşikleri indirger. Bir başka görevi etkisi ise süperoksit ve hidoksil serbest radikalleri ile reaksiyona girerek onları ortadan kaldırmaktır. Ancak ortamda düşük konsantrasyonlarda olurlarsa süperoksit oluşumuna yol açarak oksidan görevi görürler. Bu yüzden C vitamininin pro-oksidan etkisi de söz konusudur (91,92).

3) Vitamin E (Tokoferol):

Lipid zincirini kırmasından dolayı organizmada antioksidan özelliğe sahiptir. En aktif formu α -tokoferoldür. Yağda eriyen bir vitamin olduğu için mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi membrandan zengin hücre kısımlarında vitamin E konsantrasyonu artmıştır. Lipid peroksidasyonu sırasında oluşan peroksil ve alkoksil radikalleri α -tokoferol ile birleşerek serbest radikal zincirini kırarlar (93-97). Askorbik asit E vitaminin etkisini artırır.

4) Vitamin A (Beta Karoten):

Görme, üreme, büyüme, epitel dokunun bütünlüğünün sağlanması ve glikoprotein sentezinde rol oynayan yağda çözünen bir vitamindir. Antioksidan özelliği güçlü singlet oksijen temizleyicisi ve zincir kırıcı özelliğine sahip A vitaminin ön maddesi olan beta karoten nedeniyledir (92).

5) Seruloplazmin:

Demir ve bakır metabolizmasında önemli rol oynayan seruloplazmin aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır. Hem oksidan hem de antioksidan özelliğe sahiptir. Ferrooksidaz aktivitesiyle Fenton reaksiyonunu inhibe eder (98). Lipid artıklarını, poliansatüre yağ asitlerinin ve fosfolipidlerin oksidasyonunu inhibe ettiği, DNA hasarını engellediği görülmüştür (99,100).

2.10.5 Total Antioksidan Seviye (TAS)

Ekzojen ve endojen faktörler sonucu oluşan serbest radikaller oksidatif strese neden olurken, organizma da buna karşılık olarak antioksidan sistemlerini devreye koymaktadır. Antioksidan sistemin değerlendirilmesinde en anlamlı yol ise total antioksidan seviye (TAS)'nin ölçümüdür. Total antioksidan kapasitenin çoğunu plazmadaki antioksidan moleküller oluşturur. Albumin, ürik asit ve askorbik asit total antioksidan kapasiteye en fazla katkı sağlayan antioksidanlar olup %85 den fazlasını oluşturur (101,102). Bunun nedeni, bu maddelerin diğer antioksidanlara göre daha yüksek konsantrasyonlarda olmalarıdır (103).

Plazma, kan bileşenlerini oksidatif hasara karşı korurken aynı zamanda da dışarıdan alınan antioksidanların taşınması ve dağılmasında da önemli rol oynar (104).

Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içinde bulunurlar. Genel olarak bu maddeler sinerjistik olarak çalışmaktadırlar. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek glutatyonun askorbati, askorbatın da tokoferolün yeniden aktifleşmesini sağlaması gösterilebilir. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerindeki artış ile kompanse edilebilmektedir. Örneğin yenidoğanda postnatal dönemde fizyolojik şartlarda plazmada ürik asit, C vitamini ve sülfühidril grupları azalırken, bilirubin ve E vitamini düzeyleri artmaktadır. Toplam antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada, bireysel antioksidanlardan çok bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (103).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışmaya Dâhil Edilen Olgu ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi

Bu çalışmaya Mayıs 2014–Ekim 2014 tarihleri arasında Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servis'ine başvuran ve akut inme tanısı konulan 66 hasta alındı. Bu hastaların 42'si iskemik inme, 24'ü ise hemorajik inme nedenli olgulardı.

Çalışma kontrollü ve prospektif olarak planlandı ve Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 07.05.2014 tarih, 71306642/050-01-04/117sayılı kararı ile onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Çalışmaya aşağıda belirtilen kriterlere uygun olan 66 hasta ve kontrol grubu olarak benzer yaş ve cinsiyette 35 sağlıklı gönüllü erişkin bireyler dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen olgular, çalışmanın amacı ve yapılacak işlem hakkında bilgilendirildi. Sonrasında, çalışmaya katılmayı kabul eden olgulardan ya da hasta vekili-vasisinden yazılı olarak onam alındı

3.1.1.Çalışma Grubu

Acil servise akut inme kliniğinde başvuran ve çalışmaya dâhil edilen olgular, anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılarak iskemik inme olguları (1. Grup) ve hemorajik inme olguları (2. Grup) şeklinde ayırıcı tanı yapılarak iki gruba ayrıldı. Sonrasında her iki hasta grubundan da semptomların başlangıcından itibaren ilk 24 saat içinde ve hiçbir tedavi uygulanmadan serum oksidatif stres parametrelerinin ve lenfosit DNA hasarının ölçümü için kan örnekleri alındı. Elde edilen sonuçlar inmenin tipinin belirlenebilmesi amacıyla gruplar arasında karşılaştırıldı.

İskemik ve hemorajik inme olguları anamnez ve fizik muayene bulguları ile Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası (NIHSS)'na göre 1.grup; NIH, 0-6 puan, hafif-orta, 2. grup; NIH, 7-15 puan, orta-ağır ve 3. grup; NIH, 16-42 puan, ağır-çok ağır şeklinde inme ciddiyetine göre üç subgruba ayrıldı. Subgruplar arasında oksidatif stres parametreleri ve DNA hasarı değerleri karşılaştırıldı. Kontrol grubu olarak benzer yaş, cinsiyet ve sayıda sağlıklı gönüllü erişkin bireylerden serum oksidatif stres parametrelerinin ve lenfosit DNA hasarının ölçümü için kan örnekleri alındı.

Primer sonlanım noktası: akut inme tanısı konulan erişkin bireylerden inme sonrası erken dönemde (ilk 24 saatte; başvuru esnasında) kan örneği almak olarak belirlendi.

Sekonder sonlanım noktası: sağlıklı kontrol erişkin bireylerden kan örneği almak olarak belirlendi.

3.1.2.Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 18 yaş üzerinde akut iskemik ve hemorajik inme geçiren erişkin olgular.
2. Kontrol grubu olarak benzer yaş ve cinsiyet grubuna sahip 18 yaş ve üzerindeki sağlıklı gönüllü erişkin bireyler.
3. Çalışmaya katılmayı kabul eden ve yazılı onamı alınan hasta ve gönüllü olgular.
4. Şikâyetlerin başlangıcından itibaren ilk 24 saat içinde başvuran hastalar.

3.1.3.Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. 18 yaş altı olgular,
2. Çalışmaya katılmayı istemeyen ya da sonradan çalışmadan çıkmak isteyen olgular,
3. Kanda alkol tespit edilen veya alkol alım hikâyesi olan bireyler,
4. Son bir ay içinde geçirilmiş aktif somatik ya da psikiyatrik hastalık hikâyesi olan bireyler,
5. Halen geçirilmekte olan aktif somatik ya da psikiyatrik hastalık hikâyesi olan bireyler,
6. Uyutucu-uyuşturucu ilaç kullanım öyküsü veya bağımlılığı olan bireyler,
7. Gebelik öyküsü olan veya ilk değerlendirmede gebelik testi pozitif olan bireyler,
8. Emziren kadınlar

3.1.4.Kontrol Grubu Seçme Kriterleri

Kontrol grubu olarak; özgeçmişinde sigara veya tütün mamulleri, alkol, uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanım hikâyesi olmayan, vücudunda akut travmatik yaralanması bulunmayan, son üç ay içindeki dönemde özel bir diyet uygulamayan, son bir ay içinde akut hastalık geçirmeyen, röntgen veya tomografi gibi radyolojik tetkik yaptırmayan, aşı olmayan, trafik kazası geçirmeyen bireyler çalışmaya dâhil edildi.

3.2.Örneklerin Hazırlanması ve Ölçümler

Araştırmaya dâhil edilen kişilerden lenfosit DNA hasar seviyesinin ölçümü için vakumlu EDTA'lı kan alma tüpüne ilk başvuru esnasında ve tedavisi uygulanmadan önce 2-2,5 ml venöz kan alındı. Hemen biyokimya laboratuvarına ulaştırılarak çalışması sağlandı.

Oksidatif stres parametreleri için yine ilk başvuru esnasında jelli vakumlu tüpe 5 ml kadar alınan venöz kan örneği en kısa zamanda biyokimya laboratuvarında bulunan Nüve marka santrifüj cihazında 3000 devir/dakika hızda 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar -80°C derin dondurucuda depolanarak muhafaza edildi. Ölçümlerin yapılacağı zaman tüm serum örnekleri oda ısısına getirildikten sonra çalışıldı.

3.2.1.Kullanılan Cihazlar

1. Santrifüj (nüve NF 1200)
2. Derin dondurucu (New Brunswick Scientific®. C54285 model)
3. Otomatik Biyokimya Analizörü (Siemens Advia 1200-USA)
4. Deiyonize Su Cihazı (ThermoScientific Barnstead Smart2Pure)
5. Pipetler (0.5-2 µl. 0.5-100 µl. 50-200 µl. 200-1000 µl. 1-5 ml) (Gilson)

3.2.2. Mononükleer Lökositlerin Seperasyonu

Bir ml histopaque -1077 üzerine bir ml taze heparinize kan yavaşça ilave edilip 2100 rpm ve 4°C'de 25 dakika santrifüj edildi. Orta tabakada biriken mononükleer lökositler pipet yardımıyla alınıp bir ml tuzlu fosfat tamponu (Ph: 7.4) ile karıştırıldıktan sonra 1600 rpm ve 4°C'de 10 dakika santrifüj edildi. Üstteki süpernatant atılıp pellet tuzlu fosfat tamponu ile 10⁶ mononükleer lökosit /µl olacak şekilde dilüe edildi.

3.2.3.DNA Hasar Tayini; Comet Assay(Alkali mononükleer tek hücre elektroforezi) Yöntemi

Comet assay yöntemi, alkali Ph'da farklı molekül ağırlıklarına ve farklı elektrik yüküne sahip DNA moleküllerinin, elektriksel alanda farklı hızda göç etmeleri esasına dayanmaktadır. Tek hücreler veya çekirdekçikler agar jel içine yerleştirilir ve lizisten sonra açığa çıkan DNA moleküllerinde herhangi bir hasar oluşmamış ise göç esnasında tek moleküle ve yüke sahip olduklarından elektroforetik göç esnasında birlikte hareket edeceklerinden comet (kuyruk) oluşturmazlar. Eğer hasara uğramış, kırılmış DNA varsa farklı molekül ağırlıklarına ve farklı elektrik yüklerine sahip olduklarından elektriksel alanda farklı hızlarda hareket ederek kuyruk şeklinde bir görüntü oluştururlar (105).

3.2.3.1.Yöntemin Hazırlanışı

A. Slaytların Hazırlanması

%1.0'lik normal erime noktasına (NMP) sahip agaroz jel hazırlanarak pipetle 55°C sıcaklıkta 120µl kadar alınıp, kenarları kumlanmış lam üzerine damlatıldı ve üzeri hemen lamel ile kapatılarak buzdolabında (2-4°C) 5 dakika bekletildikten sonra lamelleri kaldırıldı. Hazırlanan normal erime noktasına sahip jel kaplı lamalar nemli kutularda bekletildi. Kaplı lamalar üzerine PBS (Fosfat buffered saline) ile mm³'te 10⁴ hücre olacak şekilde dilüe edilmiş mononükleer hücrelerden 10µl alınarak 85µl % 0.7'lik düşük erime noktasına (LMP) sahip agaroz jel (37°C) ile karıştırılarak tabakalandırıldı ve tekrar lamel ile kapatılarak buzdolabında 5 dakika bekletildi. Üçüncü aşamada da aynı konsantrasyonda düşük erime noktasına sahip agaroz jel hazırlanarak ikinci tabakanın üzerine ince bir tabaka halinde tabakalandırılarak slaytların hazırlanması sağlandı.

B. Lizis Aşaması

Agaroz jel donduktan sonra slaytlar yaklaşık bir saat süre ile yüksek konsantrasyonda tuz ve deterjan içeren (100Mm EDTA, 2.5M NACI, 10Mm trizma baz, %1 triton X-100, Ph10) soğuk lizis solüsyonunda bekletilerek hücre ve çekirdek zarı lizise uğratıldı.

C. Elektroforez Tamponu

Elektroforezde yürütmeden önce, DNA zincirlerinin ayrılması için slaytlar, alkali elektroforez tamponunda (1mM EDTA ve 300Mm sodyum hidroksit (pH<13)) 40 dakika inkübasyona bırakıldı.

D. Elektroforezde Yürütme

Alkali elektroforez tamponunda inkübasyon tamamlandıktan sonra DNA'lar bu tampon çözeltisi içerisinde 300Ma,elektriksel alanda ve 4°C'de 20 dakika yürütüldü.

E. Nötralizasyon

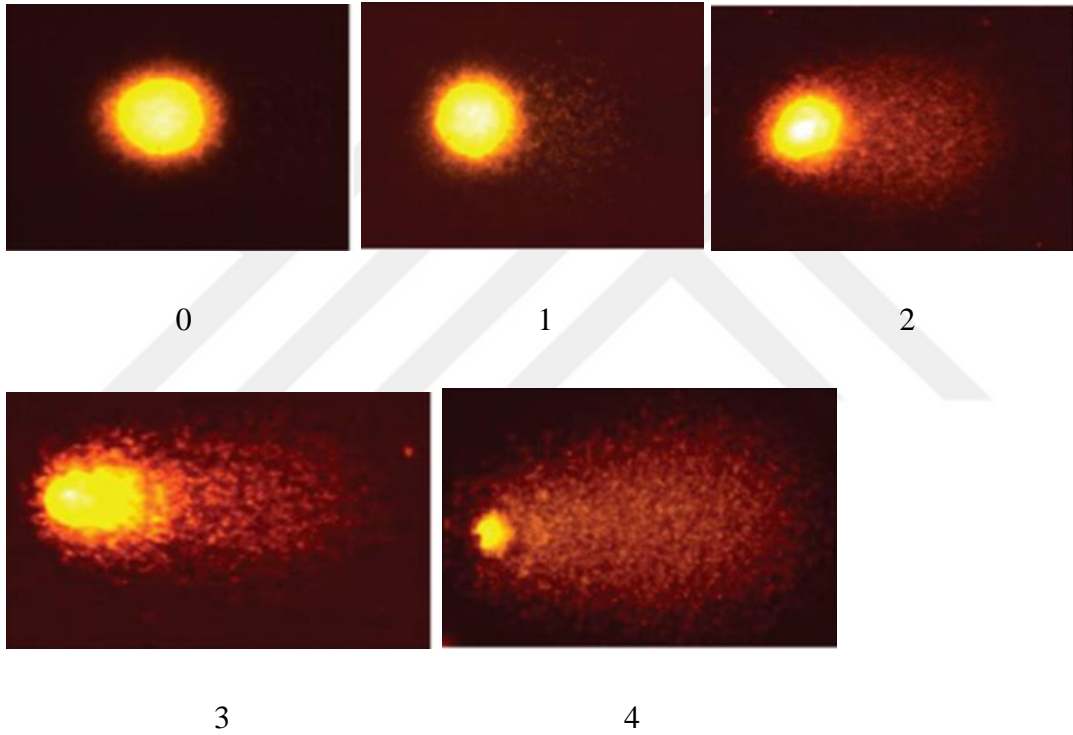
Elektroforez yürütme işlemi tamamlandıktan sonra alkali tampon çözeltisini ortamdan uzaklaştırmak için slaytlar 3 dakika süre ile 2 kez PBS (Fosfat buffered saline) ile 1 kez distile su ile yıkandı. Slaytların kuruması için beklendi.

F. Boyama

Nötralizasyon tamamlandıktan sonra floresan DNA boyası olan etidyum bromit ile (5µg/ml) her bir slayt için 80µl boya kullanılarak boyandı. Lamların üzeri lamel ile kapatılarak 20 büyütme floresan mikroskop ile (Eksitasyon DB: 546 nm, Emisyon DB: 580 nm) değerlendirildi.

G. Analiz

Bu yöntemde DNA migrasyonu vizüel olarak değerlendirildi. Oluşan hasarın derecesine göre DNA beş kategoriye ayrıldı. Hiç hasar bulunmayan DNA'lar 0, maksimum hasar olan DNA'lar 4. kategoride değerlendirildi.



Şekil 4: DNA'daki farklı derecelerdeki hasarın floresan mikroskop altında elde edilen DNA göç görüntüleri (105)

3.2.4. Total Antioksidan Seviye (TAS)

Serbest oksijen radikallerine karşı vücudun toplam antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur (106).

- **Reaktif 1:**

75 mM Clark tamponu (pH: 1.8) içerisinde, 10mM o-Dianisidine ve 45µmol (NH₄)₂Fe(SO₄)₂·6H₂O çözülerek hazırlandı.

- **Reaktif 2:**

7.5mM hidrojen peroksit, 75 mM Clark tamponu (pH: 1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlanır.

- **Prensip:**

Fe²⁺-o-dianisidine kompleksi, hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH⁻radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenerek düşük pH'da, renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri, ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir. (Birim: µmol Trolox Eqv./L)

3.2.5.Total Oksidan Seviye (TOS)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (106).

- **Reaktif 1:**

140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine, 25 mM H₂SO₄ çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce %10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total volümde 250µM Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

- **Reaktif 2:**

Ana solüsyon içerisinde, önce 10mM o-Dianisidine dihidrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyum ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır.

- **Prensip:**

Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon -o-dianisidine kompleksini ferik iyon oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol, bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına

çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. (Birim; $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2\text{Eqv./L}$) (107).

3.2.6.Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Toplam Oksidan Seviye (TOS) / Toplam Antioksidan Seviye (TAS) $\times 10$ şeklinde bölünerek, Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı (108).

3.2.7.İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS-20 (Statistical Package for the Social Sciences) bilgisayar programı ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler için (TOS, TAS, OSİ değerleri ve lenfosit DNA hasarı düzeyleri) median, yüzdelik çeyrek değerler verildi. Veriler değerlendirilirken normal dağılıma uygunluk göstermediklerinden non parametrik testler kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda (hasta ve kontrol grubu için) Ki-kare, Mann-Whitney U ve Kruskall Wallis testleri kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler için Dunn testi ile ikili karşılaştırma yapıldı. Kategorik olan değişkenler için Ki-kare testiyle sonuçların anlamlılığı incelendi.

Elde edilen sonuçlar %95 güven aralığında ve anlamlılık, $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 25'i kadın, 41'i erkek olmak üzere toplam 66 hasta dâhil edildi. Kontrol grubunda 35 sağlıklı gönüllünün 13'ü kadın, 22'si erkek olarak belirlendi. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet yönünden anlamlı fark yoktu ($p=0,942$; Tablo 6).

Hasta ve kontrol grubunun yaş dağılımı incelendiğinde; hasta grubunda ortalama $64,88 \pm 11,47$ yıl (yaş aralığı; 22-85), kontrol grubunda ise $64,31 \pm 9,78$ (yaş aralığı; 40-83) olarak değişmekteydi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş yönünden anlamlı fark yoktu ($p=0,617$; Tablo 6).

Kontrol grubundaki 35 kişinin DNA hasarı (arbitrary unit) ortalama değeri $28,80 \pm 13,97$, en düşük ve en yüksek değer sırasıyla 4 ve 58, TAS (mmol Troloxeqv/L) ortalama değeri $0,54 \pm 0,15$, en düşük ve en yüksek değer sırasıyla 0,26 ve 0,86, TOS (mmolH₂O₂Eqv/L) ortalama değeri $8,21 \pm 3,09$, en düşük ve en yüksek değer sırasıyla 1,74 ve 15,79, OSİ (arbitrary unit) ortalama değeri $1,57 \pm 0,61$, en düşük ve en yüksek değer sırasıyla 0,35 ve 2,91 olarak saptandı (Tablo 6 ve Şekil 5-8).

Hasta grubundaki 66 kişinin DNA hasarı (arbitrary unit) ortalama değeri $41,02 \pm 18,75$, en düşük ve en yüksek değer sırasıyla 14 ve 80, TAS (mmol Troloxeqv/L) ortalama değeri $0,71 \pm 0,24$, en düşük ve en yüksek değer sırasıyla 0,32 ve 1,40, TOS (mmolH₂O₂ Eqv/L) ortalama değeri $12,88 \pm 3,52$, en düşük ve en yüksek değer sırasıyla 7,20 ve 19,12, OSİ (arbitrary unit) ortalama değeri $1,96 \pm 0,55$, en düşük ve en yüksek değer sırasıyla 1,06 ve 3,12 olarak saptandı (Tablo 6 ve Şekil 5-8).

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hasta grubunda plazma TAS, TOS, OSİ ve lenfosit DNA hasarının istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde yükseldiği saptandı (bütün parametreler için $p<0,05$; Tablo 6).

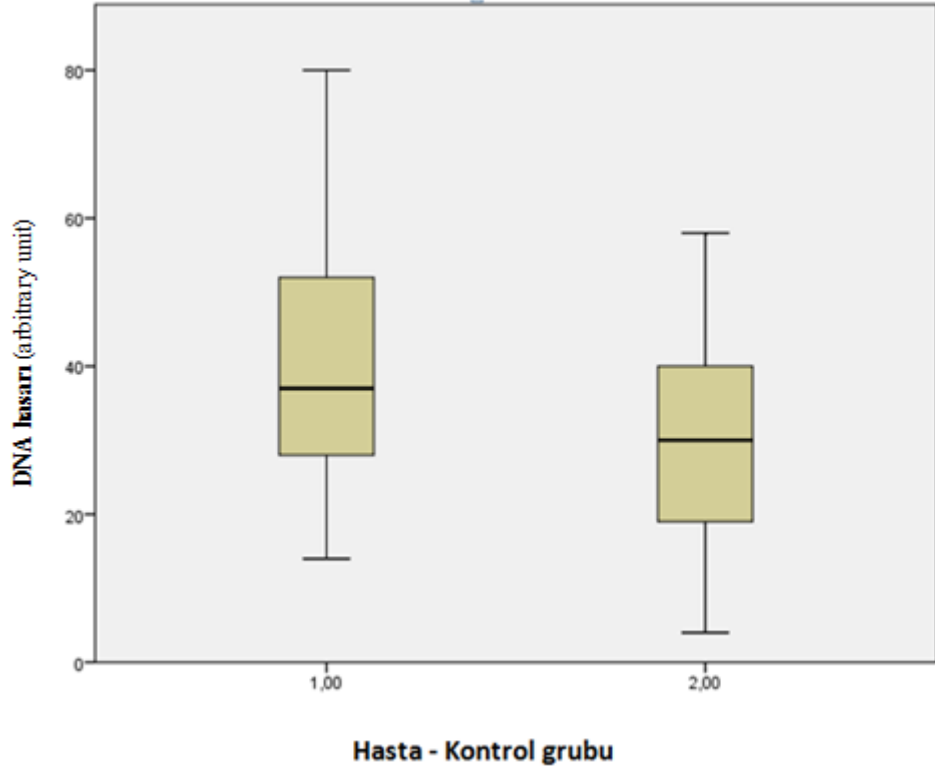
Tablo 6: Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet, yaş, DNA hasarı düzeyleri ile TAS, TOS ve OSİ değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol grubu x ± ss n* =35	Hasta grubu x ± ss n* =66	P
Cinsiyet (kadın/erkek)	13/22	25/41	0,942
Yaş	64,31 ± 9,78	64,88 ± 11,47	0,617
DNAHasarı (arbitrary unit)	28,80 ± 13,97	41,02 ± 18,75	0,005
TAS^a (mmol Troloxeqv/L)	0,54 ± 0,15	0,71 ± 0,24	0,002
TOS^b (mmolH ₂ O ₂ Eqv/L)	8,21 ± 3,09	12,88 ± 3,52	0,000
OSİ^c (arbitrary unit)	1,57 ± 0,61	1,96 ± 0,55	0,003

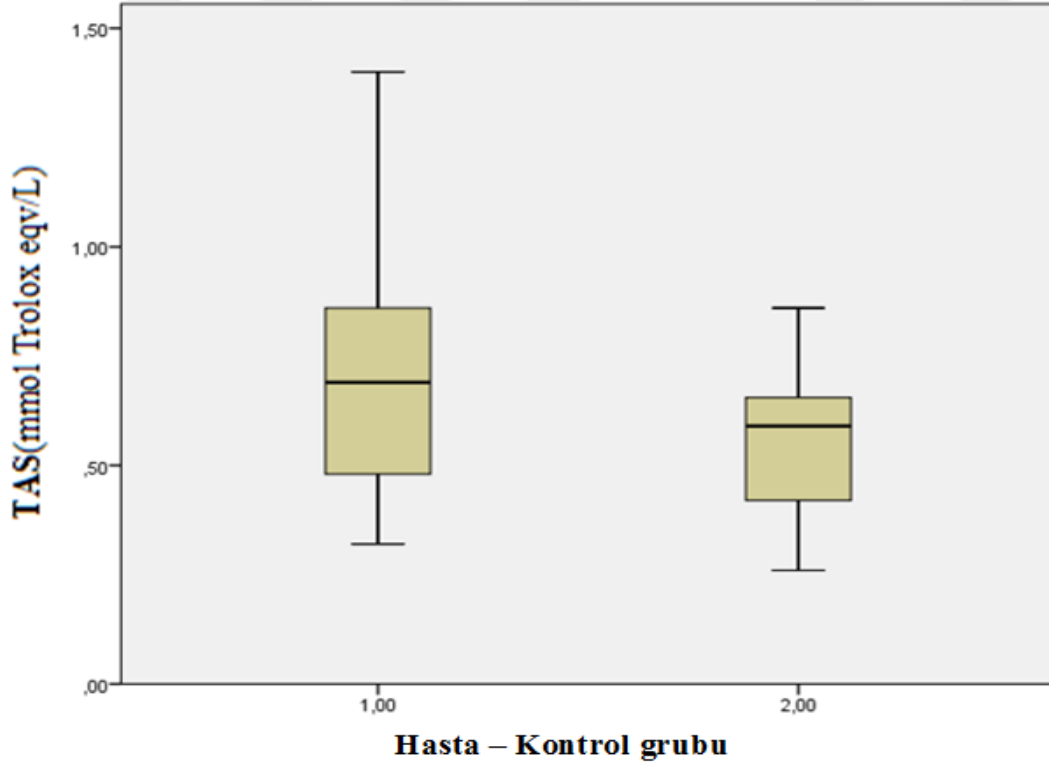
Değerler ortalama ± standart sapma veya sayı olarak verilmiştir.

n* değeri gruplar içindeki hasta veya sağlıklı kişi sayısını ifade etmektedir.

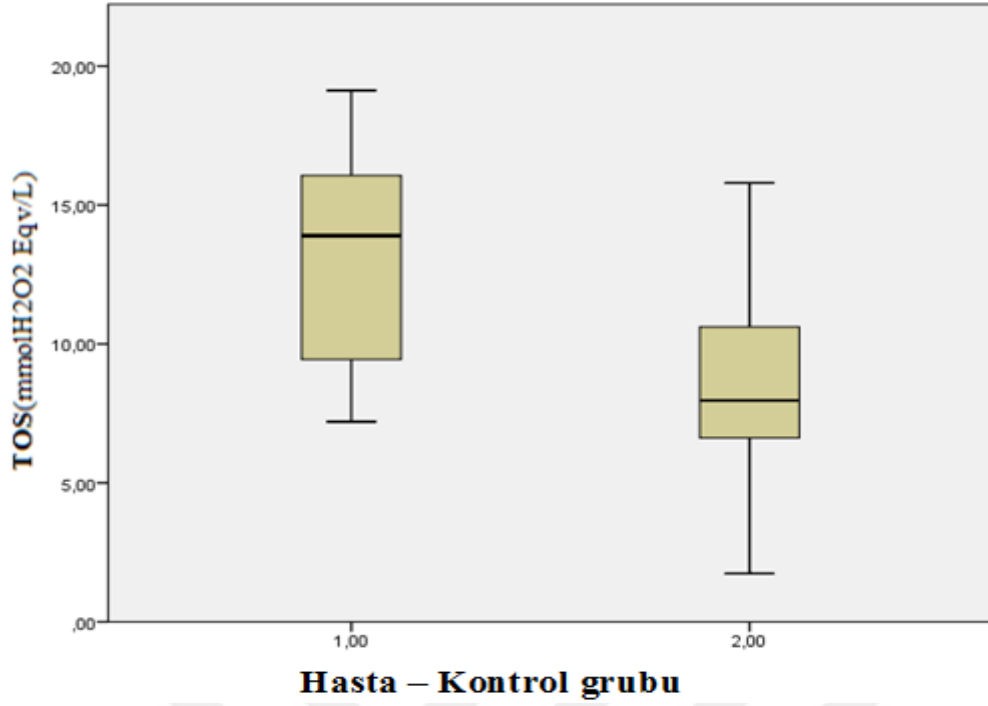
^aTAS; total antioksidan seviye, ^bTOS; total oksidan seviye, ^cOSİ; oksidatif stres indeksi



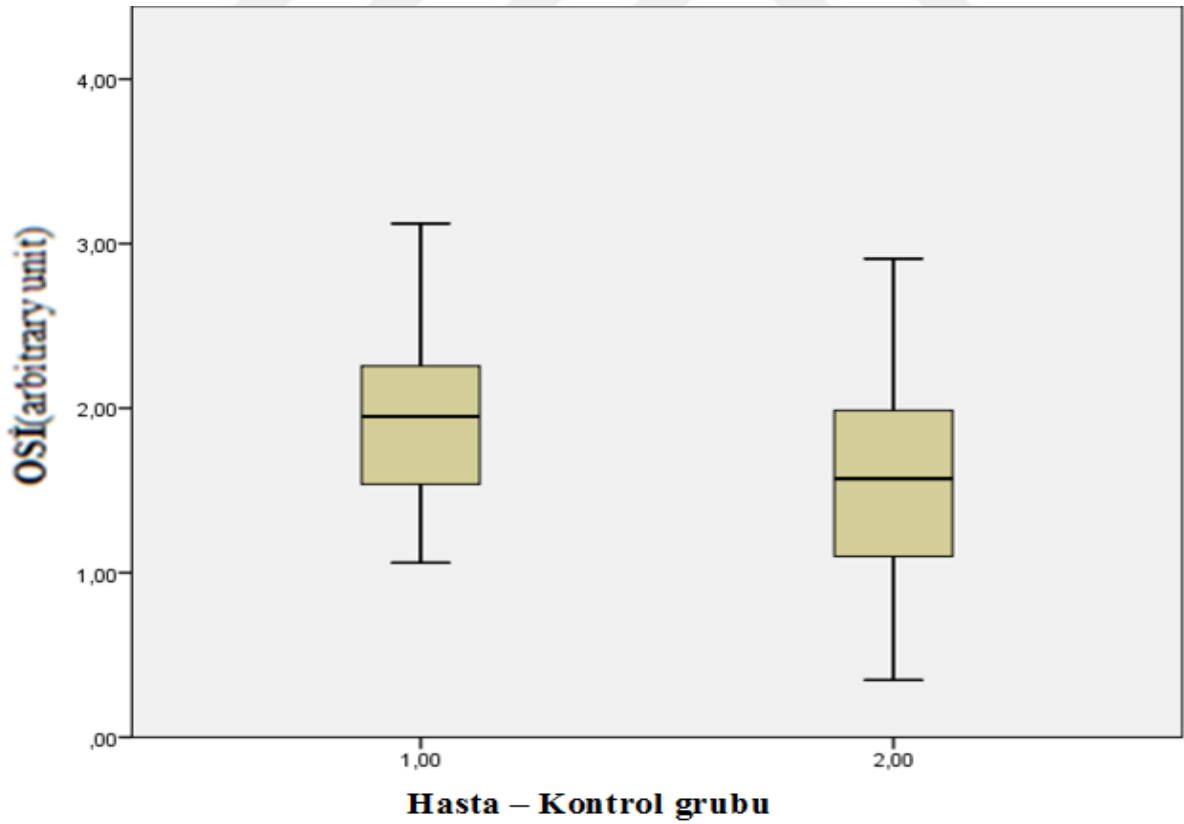
Şekil 5: DNA hasarı düzeylerinin, akut inme (hemorajik, iskemik) olguları ve sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırılması



Şekil 6: TAS değerlerinin akut inme (hemorajik, iskemik) olguları ve sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırılması



Şekil 7: TOS düzeylerinin akut inme (hemorajik, iskemik) olguları ve sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırılması



Şekil 8: OSI değerlerinin akut inme (hemorajik, iskemik) olguları ve sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırılması

Hasta grubu inmenin tipine göre: 1.grup; iskemik inme (n=42, % 64) ve 2.grup: (n=24, % 36) hemorajik inme olguları olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde yüksekliği saptanan plazma TAS, TOS, OSİ değerleri ve lenfosit DNA hasarı düzeyleri incelendiğinde:

Grup 1'deki 42 hastanın DNA hasarı (arbitrary unit) ortalama değeri $40,12 \pm 18,58$, en düşük ve en yüksek değer sırasıyla 14 ve 80, TAS (mmol Troloxeqv/L) ortalama değeri $0,82 \pm 0,21$, en düşük ve en yüksek değer sırasıyla 0,40 ve 1,40, TOS (mmolH₂O₂ Eqv/L) ortalama değeri $15,29 \pm 1,62$, en düşük ve en yüksek değer sırasıyla 12,16 ve 19,12, OSİ (arbitrary unit) ortalama değeri $1,98 \pm 0,57$, en düşük ve en yüksek değer sırasıyla 1,12 ve 3,12 olarak saptandı (Tablo 7).

Grup 2'deki 24 hastanın DNA hasarı (arbitrary unit) ortalama değeri $42,58 \pm 19,35$, en düşük ve en yüksek değer sırasıyla 24 ve 80, TAS (mmol Troloxeqv/L) ortalama değeri $0,50 \pm 0,15$, en düşük ve en yüksek değer sırasıyla 0,32 ve 0,86, TOS (mmolH₂O₂ Eqv/L) ortalama değeri $8,67 \pm 1,09$, en düşük ve en yüksek değer sırasıyla 7,20 ve 10,86, OSİ (arbitrary unit) ortalama değeri $1,93 \pm 0,53$, en düşük ve en yüksek değer sırasıyla 1,06 ve 2,93 olarak saptandı (Tablo 7).

İnmenin tipinin belirleyiciliği açısından gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında DNA hasarı düzeyleri ve OSİ değerleri bakımından anlamlı fark saptanmadı (her iki parametre için $p > 0,005$; Tablo 7). Grup 1'i içeren iskemik inmeli olgularda, hemorajik inmeli olguların oluşturduğu grup 2'ye göre TAS ve TOS değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde yükseldiği saptandı (her iki parametre için $p < 0,001$; Tablo 7 ve Şekil 9-10).

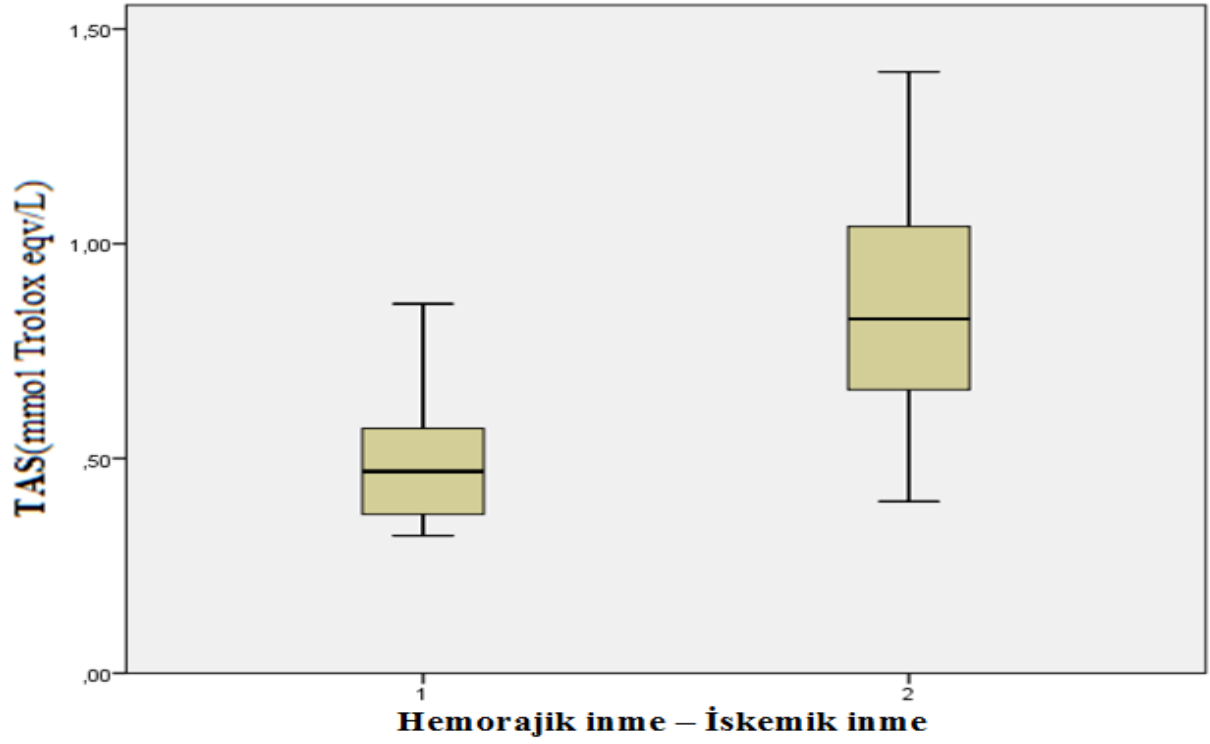
Tablo 7: İskemik ve hemorajik inme grupları arasında DNA hasarı düzeyleri ile TAS, TOS ve OSİ değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	İskemik inme x ± ss n [*] =42	Hemorajik inme x±ss n [*] =24	P
DNAHasarı (arbitrary unit)	40,12 ± 18,58	42,58 ± 19,35	0,714
TAS^a (mmol Troloxeqv/L)	0,82 ± 0,21	0,50 ± 0,15	0,000
TOS^b (mmolH ₂ O ₂ Eqv/L)	15,29 ± 1,62	8,67 ± 1,09	0,000
OSİ^c (arbitrary unit)	1,98 ± 0,57	1,93 ± 0,53	0,947

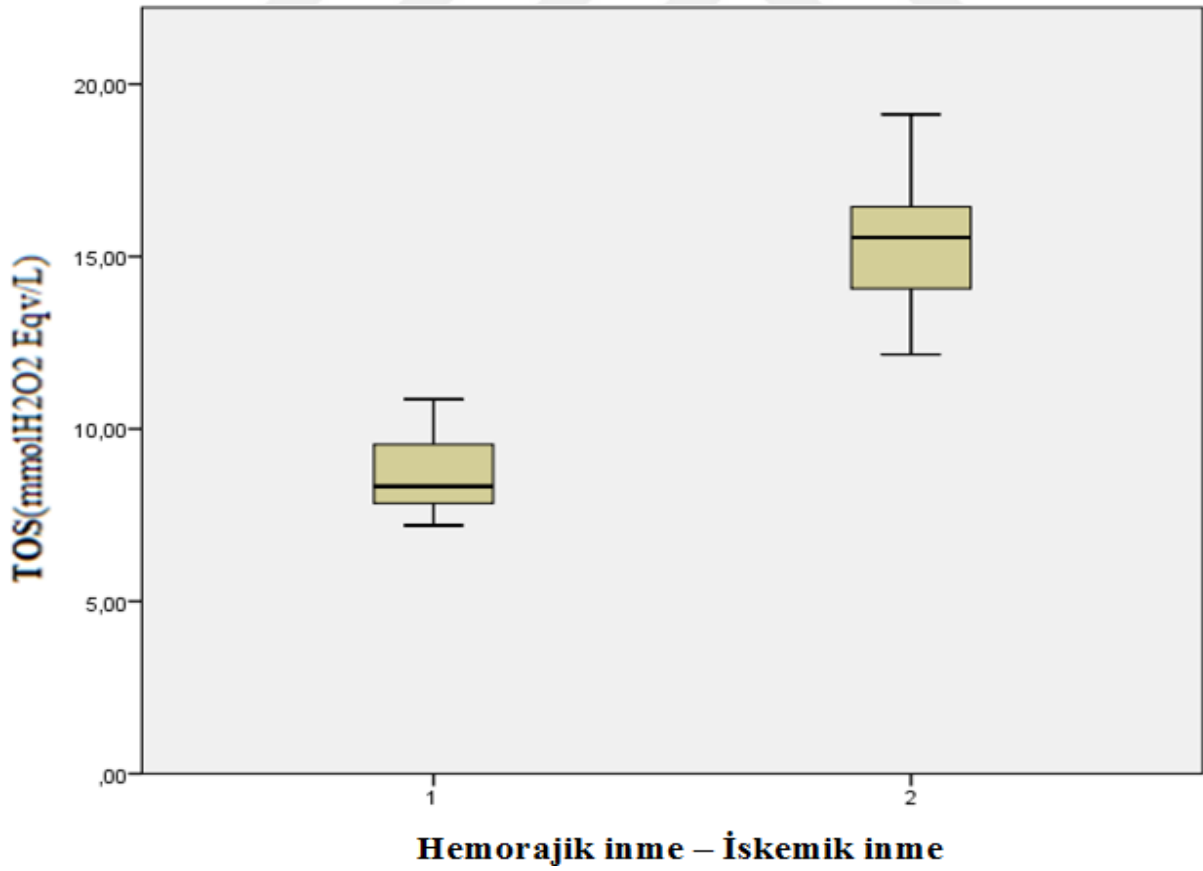
Değerler ortalama ± standart sapma veya sayı olarak verilmiştir.

n^{*} değeri gruplar içindeki kişi sayısını ifade etmektedir.

^aTAS; total antioksidan seviye, ^bTOS; total oksidan seviye, ^cOSİ; oksidatif stres indeksi



Şekil 9: TAS düzeylerinin hemorajik ve iskemik inme olguları arasında karşılaştırılması



Şekil 10: TOS düzeylerinin hemorajik ve iskemik inme olguları arasında karşılaştırılması

Hasta grubundaki iskemik ve hemorajik olgular başvuru anındaki NIHSS skorlarına göre: 1. grup; NIHSS, 0-6 puan, hafif-orta, 2. grup; NIHSS, 7-15 puan, orta-ağır ve 3. grup; NIHSS, 16-42 puan, ağır-çok ağır şeklinde inme ciddiyetine göre 3 gruba ayrıldı. Bu 3 grup arasındaki DNA hasarı, TAS, TOS, OSİ değerleri incelendiğinde:

Grup 1'deki 27 kişinin DNA hasarı (arbitrary unit) ortalama düzeyi $27,63 \pm 9,41$, en düşük ve en yüksek değer sırasıyla 14 ve 52, TAS (mmol Troloxeqv/L) ortalama değer $0,72 \pm 0,23$, en düşük ve en yüksek değer sırasıyla 0,36 ve 1,10, TOS (mmolH₂O₂ Eqv/L) ortalama değer $13,64 \pm 3,90$, en düşük ve en yüksek değer sırasıyla 7,30 ve 20,60, OSİ (arbitrary unit) ortalama değer $2 \pm 0,68$, en düşük ve en yüksek değer sırasıyla 1,06 ve 4,29 olarak saptandı.

Grup 2'deki 25 hastanın DNA hasarı (arbitrary unit) ortalama düzeyi $39,88 \pm 10,48$, en düşük ve en yüksek değer sırasıyla 22 ve 58, TAS (mmol Troloxeqv/L) ortalama değer $0,68 \pm 0,25$, en düşük ve en yüksek değer sırasıyla 0,37 ve 1,09, TOS (mmolH₂O₂ Eqv/L) ortalama değer $13,06 \pm 4,05$, en düşük ve en yüksek değer sırasıyla 7,20 ve 24,09, OSİ (arbitrary unit) ortalama değer $2,09 \pm 0,88$, en düşük ve en yüksek değer sırasıyla 1,10 ve 5,13 olarak saptandı.

Grup 3'deki 14 hastanın DNA hasarı (arbitrary unit) ortalama düzeyi $72 \pm 14,40$, en düşük ve en yüksek değer sırasıyla 44 ve 98, TAS (mmol Troloxeqv/L) ortalama değer $0,75 \pm 0,30$, en düşük ve en yüksek değer sırasıyla 0,32-1,40, TOS (mmolH₂O₂ Eqv/L) ortalama değer $13,40 \pm 3,34$, en düşük ve en yüksek değer sırasıyla 8,01 ve 17,09, OSİ (arbitrary unit) ortalama değer $1,94 \pm 0,48$, en düşük ve en yüksek değer sırasıyla 1,12 ve 2,91 olarak saptandı.

NIHSS'ya göre gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında TAS, TOS ve OSİ değerleri bakımından anlamlı fark saptanmadı (bütün parametreler için $p > 0,005$; Tablo 8). NIHSS'ya göre gruplar karşılaştırıldığında inme ciddiyeti arttıkça (grup 1'den grup 3'e doğru) DNA hasarı düzeylerinde anlamlı artış olduğu gözlemlendi ($p < 0,001$; Tablo 8 ve şekil 11).

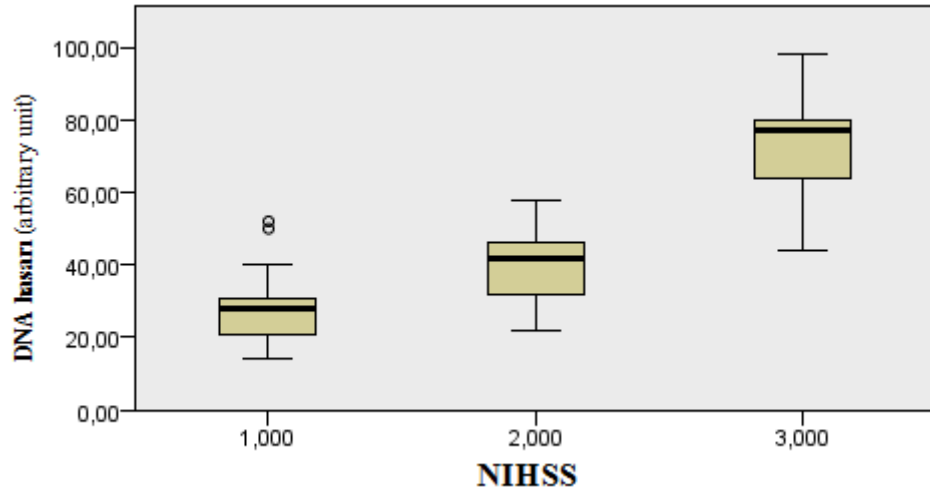
Tablo 8: NIHSS'e göre grup 1,2 ve 3'ün serum ortalama DNA hasarı düzeyleri ile TAS, TOS ve OSİ değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P
	(hafif)	(orta)	(ağır)	
Parametreler	x ± ss	x ± ss	x ± ss	
	n* =27	n* =25	n* =14	
DNAHasarı (arbitrary unit)	27,63 ± 9,41	39,88 ± 10,48	72 ± 14,40	0,000
TAS^a (mmol Trolox eqv/L)	0,72 ± 0,23	0,68 ± 0,25	0,75 ± 0,30	0,813
TOS^b (mmolH ₂ O ₂ Eqv/L)	13,64 ± 3,90	13,06 ± 4,05	13,40 ± 3,34	0,530
OSİ^c (arbitrary unit)	2 ± 0,68	2,09 ± 0,88	1,94 ± 0,48	0,991

Değerler ortalama ± standart sapma veya sayı olarak verilmiştir.

n* değeri gruplar içindeki kişi sayısını ifade etmektedir.

^aTAS; total antioksidan seviye, ^bTOS; total oksidan seviye, ^cOSİ; oksidatif stres indeksi



Şekil 11: NIHSS'e göre grup 1,2 ve 3'ün DNA hasarı düzeyleri



5. TARTIŞMA

Akut inme ile acil servise başvuran hastaların hızlı bir şekilde değerlendirilip, hastalığın ciddiyetinin ve inmenin tipinin (iskemik ya da hemorajik) tayin edilmesi büyük önem arz eder. Acil servislerde akut inmeli hastaların tipinin belirlenmesinde ve prognoz tayininde objektif olarak tek başına kullanılacak biyokimyasal parametrelerin belirsizliği önemli klinik sorunların başında gelmektedir. Bu hasta grubunda yapılmış çalışmalar kısıtlı sayıdadır (109,110).

Bu çalışma ile erişkin iskemik ve hemorajik inme olgularının ayırıcı tanısında serum oksidatif stres parametrelerinin ve lenfosit DNA hasarını prediktif rolünün olup olmadığının araştırılarak literatüre katkı sağlanmaya çalışılmıştır. 2005-2011 dönemiliteratüre katkı sağlanmaya çalışılmıştır. Ayrıca, çalışmada akut iskemik ve hemorajik inme geçiren olgularda, inme sonrası erken dönemde lenfosit DNA hasarı ve oksidatif stres durumunun inmenin ciddiyeti (Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası (NIHSS)'a göre) ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

İnme; iskemik inme ve hemorajik inme (intraserebral hemoraji ve subaraknoid hemoraji) olmak üzere iki büyük alt grupta incelenmektedir (1). Amerikan Kalp Cemiyeti'ne göre inme tiplerinin dünya genelinde, % 87'si iskemik ve % 13'ü hemorajik (% 10 kadarı intaserebral kanama ve % 3'lük kısmı subaraknoid kanama) inme nedenlidir (12). Türkiye'de inme alt tiplerinin dağılımı Avrupa ve ABD'ye göre farklılık göstermektedir. Hemorajik inme sıklığı ülkemizde, dünya genelinde bildirilenden daha yüksek olarak ortaya çıkmaktadır. Türk çok merkezli inme çalışması'nda bu oranlar; %29 hemorajik inme ve %71 iskemik inme olarak bildirilmiştir (13).

Çalışmamızda, ülkemizde yapılan hastane tabanlı çok merkezli inme çalışmasına benzer şekilde (13) hemorajik inme olgularını; iskemik inme % 64 ve hemorajik inme % 36 şeklinde yüksek saptadık.

İnme patofizyolojisinde içiçe geçmiş çok sayıda mekanizma rol oynamaktadır. Beyin dokusu, ihtiyaç duyduğu yüksek oksijen ve glikoz miktarları nedeniyle iskemik hasara çok duyarlıdır. İskeminin meydana getirdiği hasar ile kan akımının tekrar sağlanması ile oluşan reperfüzyon hasarı ve kan beyin bariyerinin (KBB) bozukluğunun eklenmesi birçok

mekanizmanın tetiklenmesine yol açar (17). Bunlar protein sentezinde bozulma, sitotoksik ödem, mitokondriyal hasar, DNA ve endoplazmik retikulum hasarı, eksitotoksisite, oksidatif stres, nekroz ve apoptoz yollarının aktivasyonu, mikrovasküler zedelenme, vazojenik ödem, inflamatuvar reaksiyon gibi mekanizmalardır. Tüm bu yolların ortak sonucu olarak da beyin dokusundaki nöronal, glial ve vasküler elemanlar geri dönüşümsüz bir şekilde hasara uğrarlar (18).

İskemi sürecinde önemli rol oynayan araçlardan bir diğeri reaktif oksijen türleri ve nitrojen molekülleridir (20). Nöronlar yeterli düzeyde anti-oksidan mekanizmalara sahip olmadığından oksidatif-nitratif hasara çok duyarlıdır. Metabolik fonksiyonun bir yan ürünü olarak ortaya çıkan süperoksit anyonu (O_2^-) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (OH^-) gibi reaktif ajanlar; katalaz, süperoksit dismutaz, peroksiredoksinler, glutatyon peroksidaz, indirgenmiş glutatyon (GSH), vitamin C ve E gibi antioksidanlar tarafından etkisiz duruma getirilirler. İskemi başlangıcında ve özellikle de reperfüzyon sırasında dokuya tekrar oksijen sağlanması nedeniyle fazla miktarda serbest oksijen radikalleri açığa çıkar (21). Sonuçta oluşan dengesiz oksidatif stres, primer olarak serebral mikrodolaşımı azaltıp membran fosfolipidlerinin peroksidasyonunu başlatarak doku hasarını ağırlaştırır. Reaktif oksijen türleri, iskemik hasarın gelişiminde önemli bir rol oynar. Reaktif oksijen türleri ya hücrel proteinlerle, lipidlerle ve DNA ile etkileşime geçip bunları tahrip etmek suretiyle direkt olarak ya da dolaylı yünden hücrel sinyalleşme ve gen regülasyonunu etkileyerek hasara sebep olurlar. İnmede serbest oksijen radikallerinin etkisinin iyi bilinmesine karşın antioksidan mekanizmaların süreçteki rolleri henüz netlik kazanmamıştır (9).

Hücre ve dokularda oluşan oksidatif hasar ve buna karşı ortaya çıkan antioksidan cevap bir denge halindedir. Bu denge oksidanlar lehine bozulduğu zaman oksidatif stres oluşmaktadır. Hücre zarı fosfolipidlerinin peroksidasyonu nedeniyle, intrinsik antioksidan savunma sistemi yetersiz hale gelirse, hücre içi serbest radikal bileşikleri artar; oksidan-antioksidan denge, oksidanlar lehine bozulur ve oksidatif stres oluşur (111).

Literatürde, akut inme hastalarında erken dönemde oksidatif stres parametrelerinin ve DNA hasarı düzeyinin arttığı bildiren çalışmalar mevcuttur (112,113). Ozkul ve ark. Nın (112) yaptığı çalışmada inme atağından sonraki 48 saat içinde serbest oksijen radikallerinin göstergesi olduğu düşünülen serum malonaldehit (MDA), glutatyon(GSH) ve nitrik oksit (NO) düzeylerinin sağlıklı kontrol gruba göre anlamlı derece yüksek bulunduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, inme grubunda serum oksidatif stres belirteci olarak total oksidan seviye (TOS) ve antioksidatif durumun bir göstergesi olarak total antioksidan seviye (TAS) değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde yükseldiğini saptadık. Yine, oksidan-antioksidan dengenin bir göstergesi olarak, OSİ değerinin anlamlı olarak artmış olması; inme geçiren hastalarda erken dönemde dengenin oksidanlar lehine bozulduğunu göstermektedir.

Mizukoshi ve ark. nın (113) yaptığı çalışmada akut inme hastalarında DNA hasarının göstergesi olduğu düşünülen 8-hydroxy-2' -deoxyguanosine (8-OHdG) seviyesinin sağlıklı kontrol gruba göre istatistiksel olarak yüksek bulunduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda da Mizukoshi ve ark. nın çalışmasıyla uyumlu olarak akut inme olgularında DNA hasarı düzeyinin sağlıklı kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi. Ayrıca çalışmamızda inme tipine göre oksidatif stres parametrelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğunu tespit ettik. İskemik inme olgularında hemorajik inme olgularına göre serum oksidatif stres belirteçleri olarak total oksidan seviye (TOS), total antioksidan seviye (TAS) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Oksidatif stres indeksi (OSİ) ve DNA hasarında ise anlamlı bir fark saptanmadı.

Nakajima ve ark. nın (114) yaptığı çalışmada DNA hasarının akut iskemik inme olgularında prognostik rolünün araştırılması amacıyla DNA hasarının göstergesi olduğu düşünülen 8-hydroxy-2' -deoxyguanosine (8-OHdG) seviyesinin NIHSS skoru ile ilişkisi incelenmiş ve DNA hasarı arttıkça prognozun kötü olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda da NIHSS" ya göre gruplar karşılaştırıldığında inme ciddiyeti arttıkça DNA hasarı düzeylerinde anlamlı artış ve serum antioksidan belirteci olarak TAS düzeylerinde anlamlı azalma olduğunu saptadık.

Kavalci ve ark. nın (115) inme tipinin belirlenmesi amacıyla yaptıkları çalışmada beyin dokusunda nöronal ve aksonal hasarın göstergesi olan serum tau protein düzeylerinin iskemik inme grubunda hemorajik inme grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derece yüksek bulunduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda da hemorajik inme ile karşılaştırıldığında iskemik inme geçiren hastalarda erken dönemde oksidatif stresin belirteçleri olarak TOS ve TAS değerlerinin anlamlı düzeyde yükseldiğini tespit ettik. Fakat, hemorajik ve iskemik inme olguları arasında serum oksidatif stres indeksi (OSİ) ve DNA hasarı düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptanmadı.



SONUÇ

Çalışmada elde edilen sonuçlar doğrultusunda akut inme geçiren hastalarda erken dönemde (ilk 24 saatte) antioksidan seviyenin bir göstergesi olarak TAS ve oksidatif stresin bir belirteci olarak TOS değerlerinin anlamlı düzeyde yükseldiği ve DNA hasarının anlamlı düzeyde arttığı söylenebilir. Ayrıca, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, akut inme hastalarında oluşan lenfosit DNA hasarının anlamlı olarak artmış olması bu hastalarda oksidatif bir hasar meydana gelmesi ile açıklanabilir. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda serebrovasküler hastalıkların patogeneğinde serum TAS, TOS, OSİ değerleri ve DNA hasarı düzeylerinin önemli derecede rol oynayabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda hemorajik inme ile karşılaştırıldığında iskemik inme geçiren hastalarda erken dönemde TOS ve TAS değerlerinin anlamlı düzeyde yükseldiği ve OSİ değerlerinin yükselme eğiliminde olduğu söylenebilir. Elde edilen bu sonuçlar, inme tipinin ayırımında oksidatif stres parametrelerinden serum TOS ve TAS düzeylerinin tanısal bir rolü olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda NIHSS'ya göre gruplar karşılaştırıldığında inme ciddiyeti arttıkça lenfosit DNA hasarı düzeylerinde anlamlı artış gözlemlendi. Bu sonuçlar, inmenin ciddiyetinin ortaya konulmasında serum lenfosit DNA hasarı düzeylerinin prediktif bir değeri olabileceğini göstermektedir. Elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda akut inme geçiren hastalarda erken dönemde, oksidatif stresin biyolojik belirteçleri olarak serum TOS ve TAS değerlerinin inme tipinin ayırımında, radyolojik görüntüleme yöntemlerine yardımcı olarak kullanılabilceğini düşünmekteyiz. Yine, akut inme geçiren hastalarda erken dönemde serum lenfosit DNA hasarı seviyeleri; inmede kullanılan skalalara (NIHSS vb.) alternatif ve objektif bir biyolojik belirteç olarak inme ciddiyetini göstermede kullanılabilir.

Sonuç olarak, bu ön çalışmamızda; inme tipinin ayırımında serum TOS ve TAS düzeylerinin, inmenin ciddiyetinin belirlenmesinde serum lenfosit DNA hasarı düzeylerinin biyokimyasal parametreler olarak kullanılabilceğini önermekteyiz. Ancak, inme hastalarında hastalığın ciddiyetini ve inmenin tipini değerlendirmek için kullanılan skalaların yanı sıra bu biyobelirteçlerin rutin kullanımı için daha geniş olgu sayılarına sahip, randomize ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (2006). WHO STEPS Stroke Manual: The WHO STEPwise approach to stroke surveillance. Geneva WHO
2. Appelros P, Stegmayer B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 2009; 40: 1082-1090.
3. Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N (Editörler), Bora Başara B, Dirimeşe V, Özkan E, Varol Ö. Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması 2004. RSHMB Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Aydoğdu Ofset Matbaacılık, 2007. pp 24-51.
4. Kumral E. Balkır K. İnme Epidemiyolojisi. Serebrovasküler hastalıklar. Balkan S (edt). Ankara. Güneş kitabevi. 2002: 38-48.
5. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics-2004 Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2003.
6. Nortje J, Menon D.K. Applied cerebrovascular physiology. *Anaesthesia & intensive care medicine* 2004; 5(10): 325-331. *Neurosurgical Anaesthesia and Intensive Care, Pharmacology*.
7. Alexandrova M, Bochev P, Markova, V, Bechev B, Popova M et al. Dynamics of free radical processes in acute ischemic stroke: influence on neurological status and outcome. *J. Clin. Neurosci.* 2004; 11: 501– 506;
8. Cherubini et al. / *Free Radical Biology & Medicine*. 2005; 39: 841– 852.
9. Parizadeh MR. Azarpazhooh MR. Mobarra N. Nematy M. Alamdari DH. Tavalai S. Et al. Prooxidant-Antioxidant Balance in Stroke Patients and 6-month Prognosis. *Clin Lab* 2011; 57(3-4): 183-91.
10. Çoban O. Beyin Damar Hastalıklarında Tanımlar, Sınıflama, Epidemiyoloji ve Risk faktörleri, İstanbul Tıp Fakültesi Temel Bilimler Ders Kitabı, Öge E.A (Edt), İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 194-196.
11. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al: An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013; 44(7): 2064-89.
12. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al: Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2011;123(4): e18-e209.

13. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, Özdemir Ö, Gücüyener D. Türkiye’de beyin damar hastalıkları için majör risk faktörleri: Türk çok merkezli strok çalışması. Türk BDH dergisi 2000; 6: 31-35.
14. Utku U, Çelik Y. İnmede etiyolojik sınıflandırma ve risk faktörleri. serebrovasküler hastalıklar Ed: Sevin Balkan. Güneş Tıp Kitapevleri 2009; 51-62.
15. Larry B. Goldstein, Robert Adams, Mark J. Alberts et all. Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Circulation. 2006; 113: e873-e923.
16. Emre M. Nöroloji Temel Kitabı. Emre M. (edt). Serebrovaküler Hastalıklar Bölümü. Antalya, Güneş Tıp Kitabevi, 2013; 671-681.
17. Zivin JA. Factors determining the therapeutic window for stroke. Neurology 1998; 50:599-603.
18. Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Mechanisms ,challenges and opportunities in stroke Nat Rev Neurosci 2003; 4: 399-415.
19. Martin RL, Lloyd HG, Cowan AI. The early events of oxygen glucose deprivation: setting the scene for neuronal death Trends Neurosci 1994; 17: 251-7.
20. Freeman BA, Crap JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. Lab. Invest 1982; 47: 412-426.
21. Chan PH. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. J. Cereb. Blood Flow Metab 2001; 21: 2-14.
22. Emre M. Nöroloji Temel Kitabı. Emre M. (edt). Serebrovaküler Hastalıklar Bölümü. Antalya, Güneş Tıp Kitabevi, 2013; 689-692.
23. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kapelle J et al, The TOAST investigators. Classification of subtypes of acute ischemic stroke. Definition for use in multicenter clinical trial. Stroke. 1993; 24: 35-41
24. Emre M. Nöroloji Temel Kitabı. Emre M. (edt). Serebrovaküler Hastalıklar Bölümü. Antalya, Güneş Tıp Kitabevi, 2013; 692-695.
25. Emre M. Nöroloji Temel Kitabı. Emre M. (edt). Serebrovaküler Hastalıklar Bölümü. Antalya, Güneş Tıp Kitabevi, 2013; 756-764.
26. Weinberger J. Stroke. 2nd, Pennsylvania: Handbooks in Health Care Co 2002; 1-80.
27. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. New England Journal of Medicine 1995; 333: 1581-588.

28. Kannel WB, Gordon T, Wolf PA, et al. Hemoglobin and the risk of cerebral infarction: The Framingham study. *Stroke*, 1972; 3: 409.
29. Hjalmarsson C, Manhem K, Bokemark L, Andersson B. The Role of Prestroke Glycemic Control on Severity and Outcome of Acute Ischemic Stroke. Hindawi Publishing Corporation *Stroke Research and Treatment* Volume 2014, Article ID 694569, 6 pages.
30. Whang W, Shim DJ. Settling the Score Stroke Prediction in Atrial Fibrillation. *Journal of The American College Of Cardiology* 2014; 64(16): 1666-1668.
31. Lövblad KO, Baird AE. Computed Tomography in acute ischemic stroke. *Neuroradiology* 2010; 52: 175-187.
32. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007; 369(9558): 293-298.
33. Hodel J, Leclerc X, Khaled W, Tamazyan R, Rodallec M, Gerber S, Blanc R, Benadjaoud M, Lambert O, Rabrait C, Zuber M, Rahmouni A, Zins M. Comparison of 3D multi-echo gradient-echo and 2D T2* MR sequences for the detection of arterial thrombus in patients with acute stroke. *European Radiology* 2014; 24: 762-769.
34. Zhao L, Barlinn K, Sharma VK, Tsivgoulis G, Cava LF, Vasdekis SN, Teoh HK, Triantafyllou N, Chan BPL, Sharma A, Voumvourakis K, Stamboulis E, Saqqur M, Harrigan MR, Albright KC, Alexandrov A. Velocity criteria for intracranial stenosis revisited: an international multicenter study of transcranial Doppler and digital subtraction angiography. *Stroke* 2011; 42(12): 3429-3434.
35. Emre M. *Nöroloji Temel Kitabı*. Emre M. (edt). *Serebrovaküler Hastalıklar Bölümü*. Antalya, Güneş Tıp Kitabevi, 2013; 669-796.
36. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association, Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2013; 44: 870-974.
37. Emre M. *Nöroloji Temel Kitabı*. Emre M. (edt). *Serebrovaküler Hastalıklar Bölümü*. Antalya, Güneş Tıp Kitabevi, 2013; 747-748.

38. Emre M. Nöroloji Temel Kitabı. Emre M. (edt). Serebrovasküler Hastalıklar Bölümü. Antalya, Güneş Tıp Kitabevi, 2013; 752-754.
39. Saribaş O, Topçuoğlu MA, Arsava EM. Akut İskemik İnmelelerde Tedavi Yaklaşımları. Balkan S (edt). Serebrovasküler Hastalıklar. Antalya, Güneş Kitapevi, 2005: 289-311.
40. Adams HP, Adams RJ, Brott T, Zoppo G, Furlan A, Goldstein LB, Grubb RL, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski TG, Marler JR, Hademenos GJ. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the stroke council of the American stroke association. Stroke 2003; 34: 1056-1083.
41. Kulaksız G, Sancar A. Nükleotid Eksizyon Onarımı ve Kanser. Türk Biyokimya Dergisi 2007; 32(3): 104-111.
42. Chu G. Biochemistry 201: DNA repair, <http://cmgm.stanford.edu/biochem201/Handouts/dnarepair.Pdf>.
43. Molecular Biology/history of biology since the beginning of XX century to the present day. M: Hayka. Moscow: Nauka. 1975: 454 pp.
44. Kulaksız G, Sancar A. Nükleotid Eksizyon Onarımı ve Kanser. Türk Biyokimya Dergisi 2007; 32(3): 104-111.
45. Norbury CJ, Hickson ID. Cellular responses to DNA damage. Annu Rev Pharmacology Toxicology 2001; 41: 367-401.
46. Friedberg EC. DNA damage and repair. Nature 2003; 421(6921): 436-440.
47. Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Unsal-Kaçmaz K, Linn S. Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage check points. Annual Review Biochemistry 2004; 73: 39-85.
48. Ronen A, Glickman BW. Human DNA repair genes. Environmental and Molecular Mutagenesis 2001; 37(3): 241-283.
49. Kaina B, Christmann M, Naumann S, Roos WP. MGMT: key node in the battle against genotoxicity, carcinogenicity and apoptosis induced by alkylating agents. DNA Repair (Amst) 2007; 6(8): 1079-1099.
50. Sciuscio D, Diserens AC, van Dommelen K, Martinet D, Jones G, Janzer RC, Pollo C, Hamou MF, Kaina B, Stupp R, Levivier M, Hegi ME. Extent and patterns of MGMT promoter methylation in glioblastoma- and respective glioblastoma-derived spheres. Clinical Cancer Research 2011; 17(2): 255-266.
51. Onur E, Tuğrul B, Bozyiğit F. DNA hasarı ve onarım mekanizmaları. Türk Klinik Biyokimya Dergisi 2009; 7(2): 61-70.

52. William S. Klug, Micheal R. Cummings. Genetik Kavramlar. Altıncı Baskı Türkçe Çeviri, Ankara, Palme Yayıncılık, 2002: 477-481.
53. Cooper GM, Hausman RE. Hücre Moleküler Yaklaşım. Türkçe çeviri. Üçüncü Baskı. İzmir, İzmir Tıp Kitabevi 2006: 192-230.
54. Wood RD, Mitchell M, Sgourosj, Lindahl T. Human DNA repair genes. Science. 2001; 291(5507): 1284-1289.
55. Debeleç Bürtüner B, Kantarcı G. Mutasyon, DNA Hasarı ve Onarım Mekanizmaları ve Kansere İlişkisi. Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi 2006; 35(2): 149-170.
56. Hegde ML, Hazra TK, Mitra S. Early steps in the DNA base excision/single-strand interruption repair pathway in mammalian cells. Cell Research 2008; 18(1): 27-47.
57. Karahalil B, Hogue BA, de Souza-Pinto NC, Bohr VA. Base excision repair capacity in mitochondria and nuclei: tissue-specific variations. FASEB J. 2002; 16(14): 1895-190.
58. Hazra TK, Das A, Das S, Choudhury S, Kow YW, Roy R. Oxidative DNA damage repair in mammalian cells: a new perspective. DNA Repair (Amst). 2007; 6(4): 470-480.
59. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 1997; 3-4: 92-95.
60. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya, Mimoza yayınları, 1995; 47-60.
61. Halliwell B. Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine. Third Edition. Oxford Science Publications. 2001; 22-4.
62. Kurutaş Belge E, İnanç Güler F, Kılınç M. Serbest Radikaller. Arşiv; 13: 120-123.
63. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. Hacettepe Tıp Dergisi. 2002; 33: 110-118.
64. Yamamoto Y. Role of active oxygen species and antioxidants in photoaging. Journal of Dermatological Science 2001; 27(1): 1-4.
65. Baykal Y, Gök F, Erikçi S. Demir, serbest radikaller ve oksidatif hasar. Sendrom 2001; 14(1): 94-100.
66. Stadtman ER. Metal ion-catalyzed oxidation of proteins: biochemical mechanism and biological consequences. Free Radical Biology & Medicine 1990; 9(4): 315-325.
67. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clinical Chemistry 1995; 41(12): 1819-1828.
68. Özkan A, Fışkın K. Serbest Oksijen Radikalleri, Karsinogenez ve Antioksidant Enzimler. Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi 2004; 14: 52-60.
69. Soderger E. Lipid Peroxidation İn vivo Evolution and Application of Methods for

Measurements, Sweden, Tryck&Medier 2000.

70. Abuja PM, Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clinica Chimica Acta* 2001; 306(1-2): 1-17.
71. Meram İ, Aktaran Ş. Serbest Radikallerin Biomoleküller Üzerine Etkileri. *Arşiv*. 2002; 11: 299.
72. Çelik H. Malarya hastalarında oksidatif strese ve mononükleer lenfosit DNA hasarının araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Şanlıurfa, 2005.
73. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997; 156(2): 341-357.
74. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB Journal* 2003; 17(10): 1195-1214.
75. Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *Bioessays* 2004; 26(5): 533-542.
76. Zastawny TH, Altman SA, Randers-Eichhorn L, Madurawe R, Lumpkin JA, Dizdaroglu M, Rao G. DNA base modifications and membrane damage in cultured mammalian cells treated with iron ions. *Free Radical Biology & Medicine* 1995; 18(6): 1013-1022.
77. Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Letters*. 1991; 281(1-2): 9-19.
78. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *Journal of Clinical Pathology* 2001; 54(3): 176-186.
79. Scandalios JG. The rise of ROS. *Trends Biochem Science* 2002; 27(9): 483-486.
80. Yiğit A, Yurdakök M. Yenidoğanlarda serbest radikallere bağlı hastalıklar. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 1997; 39: 749-765.
81. Makarov VG, Makarova MN, Selezneva AI. Studying the mechanism of antioxidant effect of vitamins and flavonoids. *Voprosy Pitaniia* 2005; 74(1): 10-3.
82. Akyol Ö. şizofrenide oksidatif stres. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2004;5 (ek sayı 1): 15-25.
83. Fallon UB, Elwood P, Ben – Shlomo Y, Ubbink JB, Greenwood R, SmithGD. Homocysteine and ischaemic stroke in men: the Caerphilly Study. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55(2): 91-6.
84. Chao JC, Huang CH, Wu SJ, Yang SC, Chang NC, Shieh MJ, Lo PN. Effects of beta-carotene, vitamin C and E on antioxidant status in hyperlipidemic smokers. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2002; 13(7): 427-434.

85. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress relationship with exercise and training. *Sports Medicine* 2006; 36 (4): 327–58.
86. Jacob RA, Burri BJ. Oxidative damage and defense. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1996; 63: 985-990.
87. Mitchell JB, Russo A. The role of glutathione in radiation and drug induced cytotoxicity. *The British Journal of Cancer* 1987; 8: 96-104.
88. Compoti M. Glutathione depleting agents and lipid peroxidation in the aging rat. *Comparative Biochemistry and Physiology* 1987; 88: 177-180.
89. Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1986; 246(2): 501-514.
90. Ji LL. Oxidative stress during exercise: implication of antioxidant nutrients. *Free Radical Biology & Medicine* 1995; 18(6) : 1079-1086.
91. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. *The Journal of Nutrition* 1989; 119: 109-111.
92. Çelik H. Malarya hastalarında oksidatif strese ve mononükleer lenfosit DNA hasarının araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Şanlıurfa, 2005.
93. Chao JC, Huang CH, Wu SJ, Yang SC, Chang NC, Shieh MJ, Lo PN. Effects of beta-carotene, vitamin C and E on antioxidant status in hyperlipidemic smokers. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2002; 13(7): 427-434.
94. Steinberg FM, Chait A. Antioxidant vitamin supplementation and lipid peroxidation in smokers. *The American Journal of Nutrition* 1998; 68(2): 319-327.
95. Jialal I, Grundy SM. Effect of combined supplementation with alpha-tocopherol, ascorbate, and beta carotene on low-density lipoprotein oxidation. *Circulation* 1993; 88(6): 2780-2786.
96. Van Haaften RI, Evelo CT, Penders J, Eijnwachter MP, Haenen GR, Bast A. Inhibition of human glutathione S-transferase P1-1 by tocopherols and alpha-tocopherol derivatives. *Biochimica et Biophysica Acta* 2001; 1548(1): 23-28.
97. Singh U, Jialal I. Anti-inflammatory effects of alpha-tocopherol. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2004; 1031: 195-203.
98. Burkitt MJ. Chemical, biological and medical controversies surrounding the fenton reaction. *Progress in Reaction Kinetics and Mechanism* 2003; 28: 75-103.
99. Cha MK, Kim IH. Ceruloplasmin has a distinct active site for the catalyzing glutathione-

- dependent reduction of alkyl hydroperoxide. *Biochemistry* 1999; 38(37): 12104-12110.
100. Park YS, Suzuki K, Taniguchi N, Gutteridge JM. Glutathione peroxidase-like activity of caeruloplasmin as an important lung antioxidant. *FEBS Letters* 1999; 458(2): 133-136.
 101. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V, Milner A. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clinical Science* 1993; 84(4): 407-412.
 102. Wayner DDM, Burton GW, Ingold KU, Barclay LRC, Locke SJ. The relative contribution of vitamin E, urate, ascorbate and proteins to the total peroxy radical trapping antioxidant activity of human blood plasma. *Biochimica et Biophysica Acta* 1987; 924: 408-419.
 103. Romay C, Pascual C, Lissi EA. The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioksidant status of serum samples. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 1996; 29: 175-83.
 104. Quiles JL, Huertas JR, Manas M, Battino M, Ochoa JJ, Mataix J. Plasma antioxidants are strongly affected by iron-induced lipid peroxidation in rats subjected to physical exercise and different dietary fats. *Biofactors* 1998; 8: 119-127.
 105. Yıldız Dinçer, Selin Kankaya. DNA Hasarının Belirlenmesinde Comet Assay. *Turkiye Klinikleri* 2010; 30(4): 1365-1373.
 106. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry* 2004; 37: 112-119.
 107. Yesilkaya A, Altinayak R, Korgun DK. The antioxidant effect of free bilirubin on cumene-hydroperoxide treated human leukocytes. *General Pharmacology*. 2000; 35(1): 17-20.
 108. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*. 2005; 47: 119-129.
 109. Richa Sharma, MD, MPH, Stephanie Macy, BA, Kara Richardson, BA, Yuliya Lokhnygina, PhD, and Daniel T. Laskowitz, MD, MHS. A Blood-based Biomarker Panel to Detect Acute Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2014; 23(5): 910-918.
 110. Mark A. Reynolds, Howard J. Kirchick, Jeffrey R. Dahlen, Joseph M. Anderberg, Paul H. McPherson, Kevin K. Nakamura, Daniel T. Laskowitz, Gunars E. Valkirs, and Kenneth F. Buechler. Early Biomarkers of Stroke. *Clinical Chemistry*. 2003; 49(10): 1733-1739.
 111. Demirkaya S, Topçuoğlu MA, Aydın A, Ulas UH, Isimer AL, Vural O.

Malondialdehyde, glutathione peroxidase and superoxide dismutase in peripheral blood erythrocytes of patients with acute cerebral ischemia. *European Journal of Neurology* 2001; 8: 43-51

112. Ozkul A, Akyol A, Yenisey C, Arpacı E, Kiylioglu N, Tataroglu C. Oxidative stress in acute ischemic stroke. *Journal of Clinical Neuroscience* 2007; 14: 1062–1066.
113. Mizukoshi, G.; Katsura, K.; Katayama, Y. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and serum S100beta in acute cardioembolic stroke patients. *Neurol. Res.* 2005; 27: 644–646.
114. Nakajima H, Unoda K, Ito T, Kitaoka H, Kimura F, Hanafusa T. The Relation of Urinary 8-OHdG, A Marker of Oxidative Stress to DNA, and Clinical Outcomes for Ischemic Stroke. *The Open Neurology Journal* 2012; 6: 51-57.
115. Kavalci C, Durukan P, Sayhan MB, Ciftci O, Cevik Y, Akdur O, Kavalci G, Sogut O, Salt O. Serum TAU protein levels of stroke patients. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences* 2013; 31(31): 1113-1117.

