



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**İSKEMİK BEYİN DAMAR HASTALIKLARINDA SERUM
PARAOKSONAZ AKTİVİTESİ VE SERUM ARYLESTERAZ
AKTİVİTESİNİN RİSK FAKTÖRÜ VE PROGNOSTİK FAKTÖR
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. İsmail AYDIN

Ankara, 2012



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**İSKEMİK BEYİN DAMAR HASTALIKLARINDA SERUM
PARAOKSONAZ AKTİVİTESİ VE SERUM ARYLESTERAZ
AKTİVİTESİNİN RİSK FAKTÖRÜ VE PROGNOSTİK FAKTÖR
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. İsmail AYDIN

**Tez Danışmanı
Uzm. Dr. Yasemin EREN**

Ankara, 2012

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, insani değerleri ile örnek aldığım, her zaman yakın ilgi ve desteğini gördüğüm sayın Prof. Dr. Orhan DENİZ'e;

Tezimin hazırlanmasındaki tüm aşamalarda bana sağladığı imkanlar, sonsuz yardım ve destekten dolayı sayın Uzm. Dr. Yasemin EREN'e;

Birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, nöroloji bölümü hemşire ve personeline;

Uzmanlık eğitimim ve çalışma hayatım süresince destekleri ile hep yanımda olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İsmail AYDIN

ÖZET

Arkaplan ve amaç: Strok gelişmiş ülkelerde mortalitede 3. sırada, morbiditede birinci sıradadır. Bu sebeple strok risk faktörlerinin belirlenmesi, etyopatogenezinin açıklığa kavuşturulması strok prevalans ve insidansının azalmasına yönelik çalışmaların temelini oluşturur. Strok multifaktöryel bir hastalıktır ve moleküler mekanizması hala aydınlatılamamıştır. Fakat biliyoruz ki ateroskleroz ve oksidatif stres strok patogeneğinde major bir rol oynamaktadır. HDL ilişkili bir enzim olan paraoksonaz ateroskleroza, lipid ve hücrelerin oksidatif hasarına karşı koruyucu ve antiinflamatuvar rol üstlenir.

Bu çalışmada iskemik stroklu hastalarda PON ve ARES aktivitesinin strok riski ile ilişkisini ve prognoz yönünden önemini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal metod: 54 hasta 27 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. PON aktivitesi, ARES aktivitesi ve rutin laboratuvar parametreleri hastaneye yatışının 3 günü içinde değerlendirildi. Hastalar TOAST sınıflamasına göre gruplandı. Bilgileri analiz etmek için tanımlayıcı ve tahminsel istatistikler kullanıldı. Klinik parametreler, lezyon volümü ve lokalizasyonu, modifiye Rankin skoru ve GKS'ü değerlendirildi. Tanımlayıcı ve tahminsel istatistikler bilgilerin analizinde kullanıldı.

Bulgular: Toplam 54 hasta (24 erkek, 30 kadın) ve 27 sağlıklı birey (12 erkek, 15 kadın) araştırıldı. Hasta ve kontrol grubunda PON aktivitesi değerleri sırasıyla 128.481 ± 98.28 ve $159,181 \pm 108.13$ IU/L bulundu ($p=0.249$). Aynı değerler ARES aktivitesi için hastalarda 177.70 ± 52.28 , kontrollerde $194,79 \pm 60.94$ 'di ($p=0.191$).

PON aktivitesi cinsiyetler arasında farklı değildi ($p=0.242$). ARES aktivitesi erkeklerde kadınlardan daha düşük bulundu ($p=0.004$). PON aktivitesi TOAST grupları ($p=0.575$), lezyon volümleri ($p=0.793$), hastaneye kabuldeki MRS ($p=0.388$) ve taburculuktaki MRS ($p=0.650$) için benzerdi. Aynı şekilde ARES aktivitesi de TOAST grupları ($p=0.355$), lezyon volümleri ($p=0.159$) hastaneye kabuldeki MRS ($p=0.308$) ve taburculuktaki MRS ($p=0.595$) için benzerdi.

Sonuç: Bu çalışmada PON veya ARES aktivitesi ile strok arasında bir ilişki bulunamadı. Spesifik genotiplerde PON ve ARES aktivitesi strok gelişiminde riski izah edebilir.

ABSTRACT

Background and purpose: Stroke is the third cause of mortality and first cause of morbidity in developed countries. Therefore determination of risk factors and clarifying its pathogenesis is the basis of the studies for decreasing prevalence and incidence of stroke.

Stroke is a heterogeneous multifactorial disorder and its molecular mechanism still were not clarified. But we know that atherosclerosis and oxidative stress playing a major role in the pathogenesis of stroke. Paraoxonase is an HDL associated enzyme, exerts an antiinflammatory and protective role against atherosclerosis and oxidative damage of lipoproteins and cells.

We aimed in this study to determine the relationship between PON activity and stroke risk and the importance of PON activity at prognosis of stroke.

Material and method: 54 patients and 27 healthy individuals were included in the study. PON and arylesterase activity, routine laboratory parameters were examined in three days after hospitalization. Patients grouped according to TOAST classification. Clinical parameters, lesion volumes and localization, Modified Rankin Disability Scores and GCS of patients were evaluated. Descriptive and inferential statistics were used to analyze the data.

Results: A total of 54 patients (24 males and 30 females) and 27 healthy subjects (12 males and 15 females) were studied. The levels of PON activity in patients and healthy individuals were 128.481 ± 98.28 and $159,181 \pm 108.13$ IU/L, respectively ($p=0.249$). The same values for ARES activity were 177.70 ± 52.28 for patients and $194,79 \pm 60.94$ for controls ($p=0.191$).

Paraoxonase activity was not different between sexes ($p = 0.242$). Arylesterase activity was lower in men than in women. ($P = 0.004$). PON activity didn't differ for TOAST group ($p=0.575$), lesion volume ($p=0.793$) or MRS at admission ($p=0.388$) and at discharge ($p=0.650$). Similarly ARES activity didn't differ for TOAST group ($p=0.355$), lesion volume ($p=0.159$) and MRS at admission ($p=0.308$) and at discharge ($p=0.595$).

Conclusion: This study did not provide association between PON or ARES activity and ischemic stroke risk and severity. PON and ARES activity within specific genotypes might explain the association the risk of developing ischemic stroke.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ	8
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. İSKEMİK İNME SINIFLAMASI.....	9
2.2. İNME İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ.....	12
2.2.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri.....	12
2.2.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri.....	13
2.3. STROKTA ATEROSKLEROZ	17
2.4. PARAOKSONAZ	18
3. MATERYAL METOD	21
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	32
6. KAYNAKLAR	37

SİMGELELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

APC rezistansı	: Aktif protein C rezistansı
ARES	: Arylesteraz
ARIC	: The Atherosclerosis Risk in Communities
ATIII eksikliği	: Antitrombin 3 eksikliği
BBT	: Bilgisayarlı beyin tomografisi
CADASIL	: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy
CARE	: The Clinical Altace Real-World Efficacy
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C reaktif protein
EBV	: Epstein Barr virus
GKS	: Glaskow koma skalası
Hb	: Hemoglobin
HDL	: High Density Lipoprotein-Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HSV	: Herpes simplex virüs
L	: Lösin
LACI	: Laküner infarktlar
LDL	: Low Density Lipoprotein- Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
M	: Metionin
MR	: Kranyal Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	: Modifiye Rankin Skalası
PACI	: Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları
POCI	: Posterior sirkülasyon infarktları
PON	: Paraoksonaz
Q	: Glutamin
R	: Arjinin
SVO	: Serebrovasküler Olay
TACI	: Total anterior sirkülasyon infarktları
TG	: Trigliserit
TOAST	: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment”
USG	: Ultrasonografi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Modifiye Rankin Skalası.....	22
Tablo 2.	Glaskow koma skalası.....	22
Tablo 3.	Hastaların demografik ve klinik verileri	24
Tablo 4.	Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar parametreleri	27
Tablo 5.	Lipid profili ile PON ve ARES aktivitesi arasındaki korelasyon	28
Tablo 6.	TOAST alt sınıflarında PON ve ARES aktivitesi değerleri.....	28
Tablo 7.	Eksitus olan ve taburcu edilen hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri	29
Tablo 8.	İnfarkt volümü ile PON ve ARES aktivitesi değerleri arasındaki ilişki.....	30
Tablo 9.	İnfarkt volümü ile giriş ve çıkış MRS ilişkisi	30
Tablo 10.	Giriş ve çıkış MRS ile PON ve ARES aktivitesi değerleri arasındaki ilişki.....	31
Tablo 11.	İnfarkt volümü ile PON ve ARES arasındaki korelasyon	31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Ateroskleroz patogenezi.....	18
Şekil 2. İnsan serum paraoksonaz enziminin yapısı.....	19
Şekil 3. Hasta ve kontrol gruplarında kadın erkek dağılımı.....	23
Şekil 4. Lezyonların lokalizasyonlarına göre dağılımı	24
Şekil 5. TOAST sınıflamasına göre iskemik inmelere dağılımı.....	25
Şekil 6. Hasta ve kontrol grubunda PON aktivitesi	26
Şekil 7. Hasta ve kontrol grubunda ARES aktivitesi	26

1. GİRİŞ

İnme, santral sinir sisteminde iskemi ya da kanamanın neden olduğu akut nörolojik bir bozukluktur. Hastanede yatarak tedavi gerektiren nörolojik hastalıkların %50'sinden fazlasını oluşturur ve inmeli hastalar diğer hastalardan daha fazla ev ve hastanede yatak bakımına ihtiyaç duyarlar. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşlı nüfusun artışına bağlı olarak inme hastalarının getirdiği ekonomik yük giderek artmaktadır. Bundan dolayı inme riskini artıran, morbidite ve mortalitesini etkileyen sebepler ve bununla ilgili çalışmalar önem kazanmıştır.

Kalsiyum bağımlı, glikoprotein yapısında bir esteraz olan PON'un etkileri arasında; LDL'nin lipid oksidasyonunu inhibisyonu, platelet-aktive edici faktör hidrolizi, lipid oksidasyonu, homosistein tiyolakton hidroliz ve inaktivasyonu yer almaktadır. PON'un ateroskleroza karşı koruyucu etkilerinin anlaşılmasından sonra strok ile ilişkisine yönelik çalışmalar artmıştır.

Bu çalışmada PON ve ARES aktivitesinin iskemik stroklu hastalarda risk faktörü olarak araştırılmasını ve prognoza etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Dünya Sağlık Örgütüne göre inme; vasküler sebeplere bağlı akut fokal nörolojik bulguların 24 saatten uzun sürmesi ile karakterize klinik bir sendromdur (1).

Ülkeden ülkeye değişmekle birlikte, 40-69 yaş arası erkeklerde beyin damar hastalığından (BDH) dolayı ölüm oranı 40-250/100 000 ve kadınlarda 20-160/100 000'dir (2). İnme; gelişmiş ülkelerde kalp hastalıkları ve kanserlerden sonra üçüncü, dünya genelinde ikinci sırada ölüm nedenidir (3). Aynı zamanda özürnlük yapmada birinci sırada olup endüstrileşmiş toplumlarda hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli bir yer tutmaktadır (2).

Yıllık inme insidansı 55-64 yaş arasında 1,3-3,6/1000, 65-74 yaş arasında 4,9-8,9/1000, 75 yaş üzerinde 13,5-17,9/1000 dir. 44 yaşından önce görülen inmeler tüm inmelerin ancak %3-5'ini oluşturur. Kadınlarda 55-64 yaş arası inme insidansı, erkeklere göre 2-3 kat daha azdır. Seksen beş yaşına doğru bu fark azalmaktadır. Ülkemizde Ege İnme Veri Tabanı'nda, iskemik inme tüm inmelerin %77'sini oluşturmaktadır, bunun da %42'sini ateroskleroza bağlı inme oluşturur (2).

Tüm inmelerin %60-80'ini serebral iskemi, %10-15'ini intraserebral kanama, %3-10'unu subaraknoid kanama oluşturmaktadır (2).

2.1. İSKEMİK İNME SINIFLAMASI

İskemik inme, serebral damarlarda farklı sebeplere bağlı gelişen kan akımı yetersizliği sonucu, bu damarın beslediği beyin bölgesinin fonksiyonlarındaki bozulmalara bağlı farklı nörolojik bulgularla kendini gösterir. Klinik özellikler, infarkt alanı göz önüne alınarak iskemik inme sınıflamaları yapılmaya çalışılmıştır. Bunlardan, Bamford ve arkadaşları tarafından 1991'de geliştirilen sınıflama bu temele dayanarak yapılmıştır. Etyolojiye yer vermeyen bu sınıflama ile iskemik inmeler 4 alt tipe ayrılır (4).

1. Total anterior sirkülasyon infarktları (TACI).
2. Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PACI).
3. Posterior sirkülasyon infarktları (POCI).
4. Laküner infarktlar (LACI).

Total anterior sirkülasyon infarktı (TACI): Yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu (disfazi, diskalkuli, viziyoşpasyal bozukluk), homonim görme alanı defekti ve yüz, kol ve bacağın en az ikisinde motor ve/veya duysal bulgularının bir arada olmasıdır. Bilinç bozukluğu nedeniyle yüksek serebral fonksiyonlar ve görme alanı test edilemiyorsa, tek bir kayıp göz önüne alınır.

Parsiyel anterior sirkülasyon infarktı (PACI): Üç TACI komponentinden ikisi, tek başına yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu veya LACI'dekinden daha sınırlı kontralateral motor/duysal kaybın (bir kola veya yüz ve ele sınırlı) varlığını içerir.

Posterior sirkülasyon infarktı (POCI): Beyin sapı ve/veya serebellum tutuluşu gösteren bulgular ve/veya homonim hemianopsinin varlığını içerir.

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

1993 yılında TOAST "Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment" çalışmasında kullanılan sınıflandırma ise, klinik bulguların yanı sıra etiyolojiye de yer verdiğinden günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastanın nörolojik ve görüntüleme bulguları ile birlikte diğer diagnostik testler kullanılarak, iskemik inmeleri alt gruplara ayıran bir sınıflamadır (5).

1. Geniş arter ateroskleroza (tromboz veya emboli).
2. Kardiyoembolizm.
3. Küçük damar hastalığı (laküner infarktlar).
4. Diğer belirlenen nedenlere bağlı iskemik inme.
5. Nedeni belirlenemeyen iskemik inme.

Geniş Arter Aterosklerozu: Tüm iskemik inmelerin %50'si geniş arter aterosklerozuna bağlıdır. Bu iskemi alt grubu, sıklıkla ekstrakraniyal ve daha nadir olmak üzere intrakraniyal damarlarda, bunların bifurkasyon bölgelerinde oluşan aterom plaklarının rüptürü ve bunu takip eden tromboza bağlı olarak gelişir. Ortaya çıkan aterotrombotik lezyon, damarın stenozu veya tıkanmasına yol açtığı gibi, hemodinamik mekanizmalarla daha distal sınır bölgelerde (watershed area) infarktlara da yol açabilir. Ayrıca, aterotrombotik lezyondan kopan trombosit, kolesterol gibi bazı parçaların arterden artere embolizm mekanizması ile distal arterleri tıkanması mümkündür. Geniş arter aterosklerozuna bağlı inmelerde, özgeçmişte sıklıkla 15 dakika ile 1 saat arasında süren geçici iskemik ataklar ve intermittant kladikasyon bulunur. Karotis üfürümü ve distal nabızların alınmaması ayırıcı tanıda önemlidir. Nörolojik defisit olarak, ekstremitelerde distal veya proksimal ağırlıklı kuvvet kayıpları ve özellikle distal embolizm vakalarında fokal kortikal bulgular ortaya çıkar. İnmenin geniş arter aterosklerozuna bağlı olduğunu söyleyebilmek için, bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve kraniyal manyetik rezonans (MR)'da, bir arter alanına uyan infarktüs çapının 1,5cm'den büyük olması, Doppler ultrasonografi (USG) ve anjiyografide ise, semptomdan sorumlu damarda %50'den fazla stenoz veya tıkanma tespit edilmesi gereklidir. Bu tetkiklerin normal olduğu hastalarda, geniş arter aterosklerozuna bağlı inme tanısı konulamaz.

Kardiyoembolizm: Tüm iskemik inmelerin %20'sini oluşturan kardiyoembolizmde, arteriyal oklüzyonun sebebi kalpten kaynaklanan embolilerdir. Emboliye yol açan kalp hastalıkları, yüksek riskli ve orta riskli olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır. Orta riskli hastalıklarda, diğer inme sebepleri bulunmazsa, olası kardiyoembolik inme tanısı konulabilir. Kardiyoembolik inmeler, ani gelişen bazen bilinç bozukluğunun eşlik ettiği inmelerdir. Başlangıçta sıklıkla epileptik nöbetler inmeye eşlik eder, bazı vakalarda ise ilerleyen saatlerde nörolojik kayıpta hızlı düzelmeler gözlenebilir. BBT veya MR'da geniş arter aterosklerozunda olduğu gibi, bir arter alanına uyan geniş kortikal infarktlar görülmekle birlikte, değişik vasküler alanlarda birden fazla lezyonun varlığı ayırıcı tanıda yol göstericidir. Bu vakalarda geniş arter aterosklerozu ekarte edilmelidir.

Küçük Damar Hastalığı (laküner infarktlar): Genellikle hipertansiyon veya diyabeti olan yaşlı hastalarda ortaya çıkan bu inme tipi, tüm iskemik inmelerin %25'ini oluşturur. Küçük damar hastalığı tanısı için, laküner infarktlara özgü klinik sendromların varlığı (pür motor, pür duysal, sensorimotor inme ve ataksik hemiparezi vb) ile birlikte, BBT/MRG'da saptanan infarkt çapının 1.5cm.'den küçük olması gereklidir. Bu vakalarda, emboliye yol açabilecek bir kalp hastalığı veya ipsilateral arterde %50'den fazla stenoza yol açan büyük damar hastalıkları bulunmamalıdır.

Diğer belirlenen etiyolojiler: Bu grupta, santral sinir sisteminin primer ve sekonder vaskülitleri, CADASIL ve serebral amiloid anjiopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma ve diseksiyon ile kan hastalıkları yer alır. Tüm iskemik inmelerin %5'inden daha az oranda görülürler. Anjiyografi, leptomeningeal biyopsi ve ayrıntılı hematolojik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik testlerle tanı konur. Potansiyel kardiyembolizm ve geniş arter aterosklerozu ekarte edilmelidir.

Sebebi belirlenemeyenler: Bu grupta ayrıntılı tetkiklere rağmen etiyolojisi bulunamayan serebral infarktlarla, yeterli tetkik edilemeyen vakalar yer alır. Ayrıca, yapılan tetkiklerde birden fazla etiyolojik sebep bulunan vakalar bu grupta değerlendirilir.

2.2. İNME İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

2.2.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

1) **Yaş:** Yaş ilerledikçe inme riskinin arttığı bilinmektedir.55 yaş üstü her dekadta bu risk iki kat artmaktadır (6,7).

2) **Cinsiyet:** İnme erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmekle birlikte, kadınlarda inme nedenli ölüm hızı daha yüksektir (6). İnme erkeklerde kadınlara göre 75 yaşına kadar daha sık olarak gözlenir (7).

3) Irk: Zenciler, Çinliler ve Japonlarda inme insidansı, beyazlara göre daha yüksektir (6). Her yaş aralığında siyahlarda inme insidansının beyazlardan daha yüksek olduğu, ancak ırklar arası farklılığın özellikle 35-44 yaşlar olmak üzere gençlerde daha belirgin olduğu bildirilmiştir (8).

4) Aile hikayesi: Monozigot ikizlerde inme riski, dizigot ikizlere göre daha yüksektir. 1.derece akrabalarda inme hikayesinin olması riski artırmaktadır (6,7).

2.2.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

a) Kesinleşmiş risk faktörleri

1) Hipertansiyon: Hipertansiyon prevalansı toplumda çok yüksektir ve serebral infarkt hem de intraserebral hemoraji için en önemli risk faktörüdür (7). İnme insidansı hem sistolik hem diyastolik hipertansiyon ile artar. Diyastolik basınç artışının eşlik etmediği izole sistolik hipertansiyon (sistolik kan basıncı>160 mmHg, diyastolik kan basıncı <90 mmHg), yaşlılarda önemli inme risklerinden biridir (3).

2) Diyabetes Mellitus, Hiperinsulinemi, Glikoz intoleransı: Diyabet iskemik inme riskini 2-6 kat artırır. Büyük damar aterosklerozunu hızlandırdığı, düşük ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolleri (LDL, HDL) üzerine olumsuz etkide bulunduğu ve hiperinsulinemi yoluyla aterosklerotik plağı büyüttüğü bilinmektedir. Kan şekeri kontrolünün uzun dönem etkileri pek belirli değildir (3).

3) Kalp Hastalıkları: İskemik inmelerin %20'si kardiyak embolizme bağlıdır. Gençlerde ise kriptojenik inmelerin %40'ında potansiyel kardiyak emboli kaynağı olabileceği belirtilmektedir. Gençlerde en sık inme sebebi romatizmal mitral stenoz da yıllık emboli riski %2-5 olup, atriyal fibrilasyon varlığında bu risk 17 kat artmaktadır. Orta yaş ve üzerinde ise, en sık görülen kardiyemboli sebebi miyokard infarktüsüdür. Miyokard infarktüsünden sonra inme gelişme riski ilk 2 hafta içerisinde yüksek olup, ön duvar infarktüslerinde ve düşük ejeksiyon fraksiyonu bulunan hastalarda risk artmaktadır. İleri yaşta en önemli kardiyojenik emboli riski taşıyan hastalık, nonvalvüler atriyal fibrilasyondur (6).

4) Hiperlipidemi: Yüksek serum kolesterol düzeyi ile ateroskleroz gelişimi arasında sürekli ve kuvvetli bir ilişki olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (6,7). Diğer yandan diyet, fibrat, statin ve diğer yöntemlerle kolesterol seviyesi düşürüldüğünde koroner olay ve inme sıklığının azaldığı da bilinmektedir. HDL kolesterolün 35 mg/dl altında olması ateroskleroz gelişmesi için bağımsız bir risk faktörüdür. Yaşlı popülasyonda yapılan bir çalışmada (Northern Manhattan Stroke Study 2001), yüksek HDL seviyelerinin yaşlılarda (75 yaş üzeri) iskemik inme riskini azalttığı ve koruyucu etki için HDL'nin 35mg/dl'nin üzerinde olması gerektiği tespit edilmiştir. HDL kolesterolün özellikle erkeklerde iskemik inme ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (9).

5) Sigara: Sigara içimi koroner kalp hastalığı, inme ve periferik arter hastalıklarının major risk faktörüdür. İnme riski sigara içen bireylerde içmeyenlere göre 2-3 kat daha fazladır (6). Framingham çalışmasında, inme riski 1,8 olarak bulunmuş, bu risk sigara bırakıldıktan 5 yıl sonra içmeyenlerin düzeyine inmektedir (10).

6) Asemptomatik Karotis Stenozu: Altmış beş yaş üzerindeki erkeklerde %50'den fazla asemptomatik karotis stenozu %7-10, kadınlarda ise %5-7 oranındadır. %75-99 stenoz ise erkeklerde %1,2, kadınlarda %1,1 olarak bulunmuştur (6). Çeşitli çalışmalarda bu vakalarda yıllık ipsilateral inme riski %1-2 olarak bulunmuştur(5)

7) Orak hücreli anemi: Otozomal dominant geçişli nadir bir hastalık olan orak hücreli aneminin prevalansı düşük olmakla birlikte, bu hastalarda 20 yaşına kadar strok prevalansı %11'dir (11).

b) Kesinleşmemiş risk faktörleri

1) Alkol: Alkol tüketimi ile inme arasındaki ilişki, iskemik inme için J şeklinde kabul edilmektedir. Günde 2 kadehe kadar alkol tüketiminin HDL kolesterol artışı, trombosit agregasyonunda azalma, fibrinojen azalması gibi mekanizmalarla iskemik inme riskini azalttığı öne sürülmektedir. Daha yüksek miktarlarda alkol, hipertansiyon, hiperkoagülabilité ve kardiyak aritmilerde artışa yol açarak riski artırır (6,7).

2) Obezite: Obezite prevalansı gelişmiş ülkelerde %18'e kadar çıkmaktadır. Vücut kitle indeksinin 30kg/m^2 üzerinde olması ile karakterize olan ve özellikle erkeklerde sık görülen abdominal obezite inme riskini 1,75-2,37 kat artırır (6,9).

3) Beslenme alışkanlıkları: Diyetteki yağ miktarı, çeşidi ve balık tüketimi ile inme arasındaki sonuçlar çelişkilidir. Diyete E ve C vitamin eklenmesinin inme riskini düşürmediği gösterilmiştir (6). Bazı prospektif çalışmalarda diyetteki sodyum miktarının azaltılıp potasyumun artırılmasının inme riskini azalttığına dair sonuçlar olsa da, bu risk azalmasının hipertansiyonun kontrolünden bağımsız olup olmadığı tartışmalıdır (6).

4) Fiziksel inaktivite: Düzenli fizik aktivite ile kardiyovasküler olay ve inme gelişme sıklığı belirgin şekilde azalmaktadır (6).

5) Hiperhomosisteinemi: Plazma homosisteinin 16 Mmol/L üzerindeki değerleri hiperhomosisteinemi olarak kabul edilir (normal: $5-15\text{ Mmol/L}$). Serum homosistein seviyesinde yükselme, çocukluk çağında inme için bilinen risk faktörüdür ve genç erişkinlerde de inmeye yol açar (12,13).

6) İlaç kullanımı ve bağımlılığı: Amfetamin, kokain, eroin gibi bağımlılık yapan maddeler inme riskini artırır ancak geniş epidemiyolojik çalışmalar yoktur. Yapılan sınırlı sayıda çalışmada inme riskini 7 kat artırdığı gözlenmiştir (6).

7) Hormon tedavisi: Oral kontraseptif kullanımı, 35 yaş üzeri kadınlarda inme riskini beş kat artırmaktadır. Sigara içimi, ailede subaraknoid kanama hikayesi, migren ve hipertansiyonu olan kadınlarda risk daha da artmaktadır (6). Oral kontraseptifler, içerdikleri östrojen miktarı ile trombositler ve koagülasyon faktörlerini etkileyerek tromboza eğilimi artırır. Özellikle 50 mikrogramdan fazla estradiol içeren ilaçların son zamanlarda kullanılan düşük estradiollü kombine preparatlara oranla riski daha çok artırdığı belirtilmektedir. Hormon replasman tedavisinin, inmenin sekonder korumasında yararı olmadığı ve riski arttırdığı gözlenmiştir (6).

8) Hiperkoagülabilité: Hiperkoagülabilitéye yol açan durumlar; protein C ve S eksikliği, APC rezistansı, ATIII eksikliği, protrombin 20210 mutasyonu öncelikle venöz trombozlara yol açmakla birlikte iskemik inmelere de neden olabilirler (6).

9) Fibrinojen: 1984 ve 1997'de yapılan iki çalışmada fibrinojen yüksekliği inme risk faktörü olarak belirlenmesine karşın, 1999'da yapılan ARIC çalışmasında bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. 5113 hastayı kapsayan bir metaanalizde, fibrinojen yüksekliği ile iskemik inme riskinde hafif artış bulunmuştur (6, 14).

10) İnflamasyon: Aterosklerozun endotelial yüzeydeki hasara bağılı olarak ortaya çıkan kronik inflamatuvar bir yanıt olarak kabul edilmesi nedeni ile birçok marker, inmede risk faktörü olarak araştırılmaktadır. İskemik inme geçirenlerde, akut faz reaktanı olan CRP ve serum amiloid A yüksek olarak bulunmaktadır (6). CARE çalışmasında, aspirin ve pravastatinin CRP'yi düşürerek inme riskini azalttığına ilişkin veriler elde edilmiştir (6).

11) Enfeksiyon: Birçok patojen mikroorganizma aterosklerotik plağın oluşumunda, ilerlemesinde ve trombüs gelişiminde rol oynayabilir. Aterosklerotik karotis plaklarında Chlamydia pneumoniae'nin bulunması ve çok sayıda inmeli hastalarda antikorlarının yüksek titrede saptanmasına karşın, bu hastaların antibiyotik tedavisi ile inme riskinde azalma gösterilememiştir (15). Prospektif bir çalışmada C.pneumoniae, H.pylori, CMV, H.influenza, M.pneumoniae, EBV, HSV tip 1 ve 2 patojenlerinin aterosklerotik plak progresyonu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (6).

12) Migren: PHS çalışmasında migrenin iskemik inme için risk faktörü olduğu ve bu riskin auralı migrenlilerde aurasız migrenlilere göre daha yüksek bulunduğu tespit edilmiştir. Bu risk ilerleyen yaşla birlikte azalmaktadır (6). Migrenin inme ile ilişkisinde özellikle posterior sistemde olmakla birlikte serebral kan akımı azalması ve trombosit aktivasyonunda artış sorumlu tutulmaktadır (6).

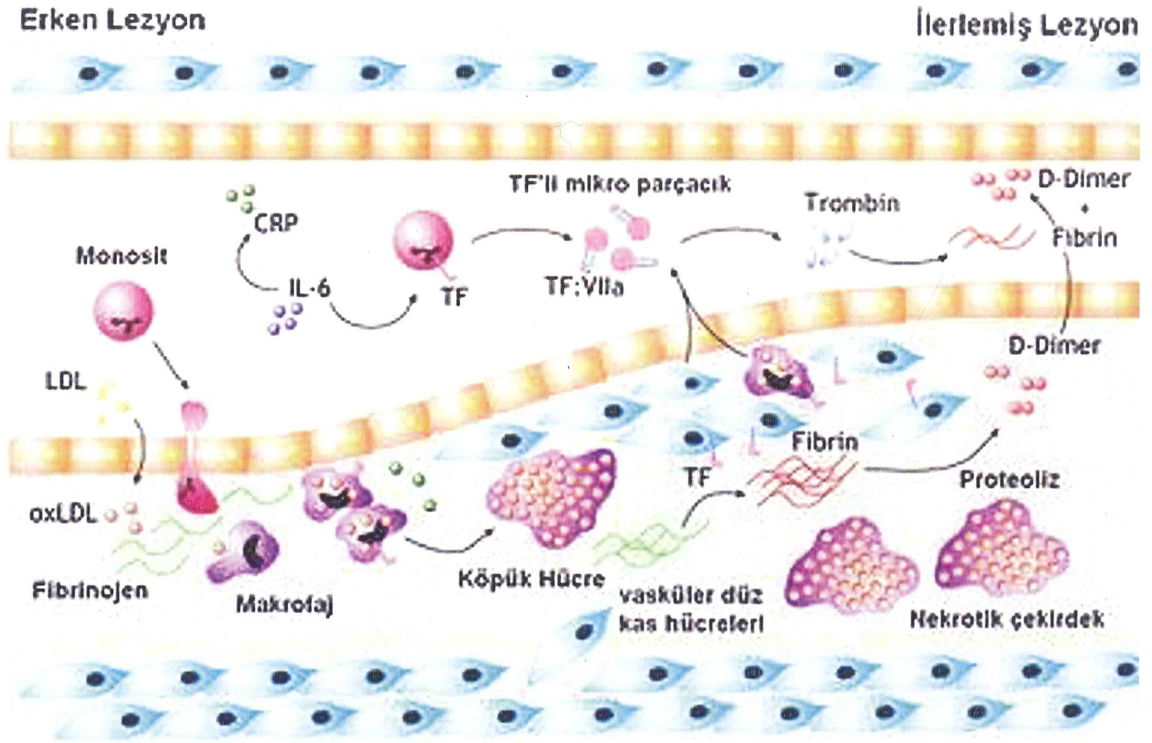
13) Uykuda solunum bozuklukları: Son yıllarda giderek artan sayıda çalışmada, obstruktif uyku apnesi olan bireylerde inme riskinin arttığı gösterilmiştir (6).

2.3. STROKTA ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz serebrovasküler hastalıklar, koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığının ortak patogenetik yoludur ve bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Ateroskleroz multifaktöryel bir hastalıktır ve genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle gelişir. Lipoprotein metabolizması, inflamatuvar cevap ve koagülasyon sistemi ateroskleroz patogenezinde kilit noktalardır (8).

Aterosklerotik lezyonların damar bifurkasyonlarında olması, hemodinamik faktörlerinde patogeneze rol oynadığını düşündürmektedir. Ateroskleroz'da asıl hastalık süreci, intima tabakasına lipidlerin ve inflamatuvar hücrelerin sızmasıyla gelişen fibrozisdir. Buna media tabakasında düz kas hücre kaybı ve mediada atrofi de eklenir. Ateroskleroz gelişiminde temel elemanlar endotel, kan lipidleri, monosit ve makrofajlar, vasküler düz kas hücreleri ve trombositlerdir. Bu elemanlar yağlı çizgilenmenin ortaya çıkışından komplike plak gelişimine kadar çeşitli aşamalarda rol alırlar (8).

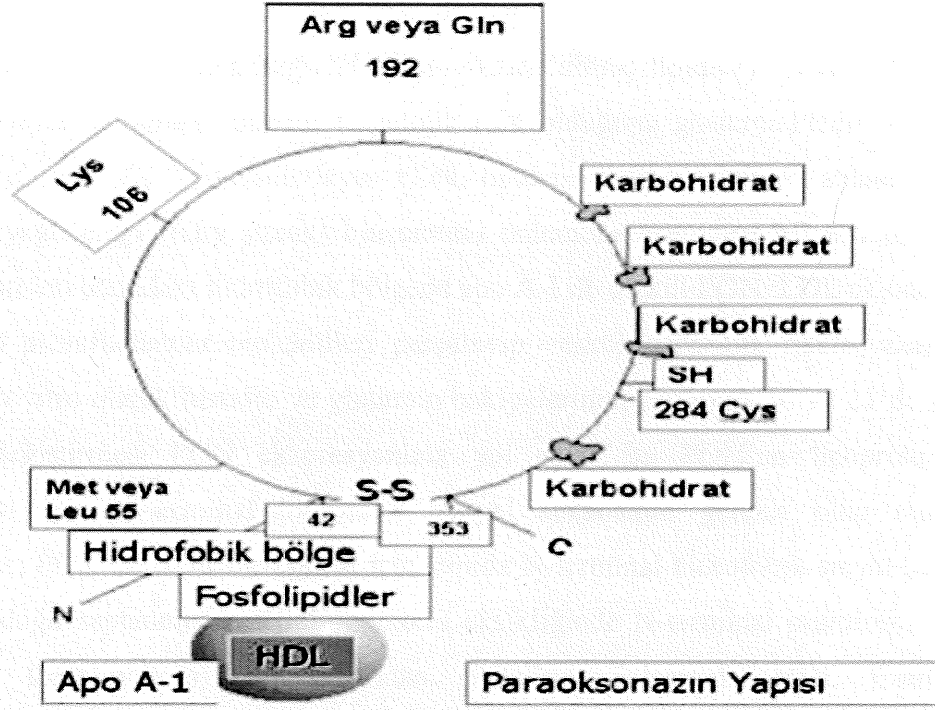
Ateroskleroz gelişiminin tetik olayı endotel disfonksiyonudur. İntimaya geçerek okside olan LDL, makrofajlar tarafından fagosite edilerek intimada birikir ve yağlı çizgilenmeler oluşur. Ayrıca normal endotelde bulunmayan adezyon molekülleri sentezlenerek, trombositlerin endotele tutunması ve inflamatuvar hücrelerin intimaya geçişi kolaylaşır. Diğer taraftan, mediadaki düz kas hücreleri kontraktil özelliklerini kaybederek sekretuar hücrelere dönüşür ve ekstraselüler matriksi sentezler. İnflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler ve büyüme faktörleriyle ortası kolesterolden zengin, etrafi fibröz bir zarla çevrili aterom plağı oluşur. Normal endotelde sentezlenmeyen adezyon molekülleri endotel disfonksiyonu ile sentezlenir ve dolaşımdaki inflamatuvar hücreler subendotelyal alana göç eder. Plak içinde gelişen inflamasyon sonucu ortaya çıkan metalloproteinazlar ve kollajenazlar ile plak rüptüre olur ve komplike plak oluşur. Ortaya çıkan subendotelyal doku koagülasyon kaskadını tetikler ve lümeninde trombüs oluşumuna sebep olur (8).



Şekil 1. Ateroskleroz patogenezi

2.4. PARAOKSONAZ

Paraoksonaz (PON) glikoprotein yapıda, kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır ve hem arylesteraz (E.C. 3.1.1.2) hem de paraoksonaz (E.C.3.1.8.1) aktivitesine sahiptir (16). İlk olarak 1946 yılında Abraham Mazur tarafından keşfedilmiştir (20). Sonraki yıllarda insan serum paraoksonazı (PON) olarak tanımlanmış olup (18,19) son derece zehirli organofosfat tarım ilacı parationun toksik metaboliti paraoksonu (organofosfat substratı) hidroliz edebilmesinden dolayı bu ismi almıştır (20). Paraoksonaz gen ailesi, insanlarda 7q 21.3-22.1 kromozomunun uzun kolunda, birbiriyle bağlantılı PON1, PON2 ve PON3 şeklinde üç üyeden oluşmaktadır. İnsanda karaciğerde sentezlenip kana salınan PON1, 43 kDa moleküler ağırlığa sahip, 354 aminoasitten oluşan bir protein olup, serumda genellikle HDL üzerine lokalizedir (16,22,23) PON1 gibi çoğunlukla karaciğerde eksprese olan PON3, düşük miktarda böbreklerde de bulunur ve HDL ile ilişkilidir(23,24). PON2 serumda tespit edilemez ancak; beyin, karaciğer, böbrek ve testis gibi birçok dokuda eksprese olur (25,26).



Şekil 2. İnsan serum paraoksonaz enziminin yapısı

Etkileri: PON, hidrolize ettiği organofosfat substratlarına geri dönüşümlü olarak bağlanır. PON, dolaşıma giren organofosfatların nörotoksisitesinden sinir sistemini koruyucu bir ajandır (27). İn vitro çalışmalar, PON'un LDL'nin lipid oksidasyonunu inhibe ettiğini, böylece ateroskerozu başlatan ve ilerleten okside lipid seviyelerini azalttığını göstermiştir (28). PON'lar için bildirilen fizyolojik roller arasında; platelet-aktive edici faktör hidrolizi (29), lipid oksidasyonu (30), aterosklerotik vasküler hastalık için risk faktörü olarak bilinen homosistein tiyolakton hidroliz ve inaktivasyonu (34) yer almaktadır. PON, makrofaj kolesterol biyosentezini inhibe eder ve makrofajlara kolesterol akışını stimüle eder (32,33). PON aynı zamanda, kolesterol esterlerinin peroksidlerini metabolize eder (34). PON'ların antiaterosklerotik aktivitesi HDL partikülleri üzerindeki lokalizasyonları ile yakından ilişkili olup; kolesterol (aterosklerotik lezyonlarda köpük hücrelerinden) akışına aracılık eder ve LDL'nin lipid oksidasyonunda sınırlama rolüne sahiptir. PON, HDL'nin glikasyon ve homosisteinilasyon yatkınlığında modülatör etkiye sahiptir(35). PON'un LDL oksidasyonunun engellenmesinde, Lesitin Kolesterol Açıltransferaz ve Apo A1 üzerinden etkili olduğu deneysel olarak kanıtlanmıştır (16).

Ateroskleroz ve PON: Son yıllarda yapılan çalışmalar genellikle, HDL'nin üzerinde bulunan kalsiyuma bağılı PON'un, okside olmuş lipidlerin metabolizması ve aterosklerozdan korumada önemli fizyolojik rolü olduğunu göstermektedir. Biyolojik olarak aktif olan LDL'yi hidrolizleyen PON, lipid peroksit oluşumunu anlamlı olarak azaltarak yağlı çizgi (fatty streak) oluşumunu önlemede koruyucu rol üstlenir. HDL üzerinde amino ucundaki hidrofobik bölgede apo A-I ile ilişkili PON, LDL oksidasyonu ile oluşan proinflamatuvar molekülleri parçalayıp vasküler hastalık riskini azaltabilir (22,36). İn vitro olarak histidin ve glutamin bakiyelerinin, pozisyon 20 ve 21'de alanin ile yer değiştirmesi PON ekspresyonuna yol açar. Bu PON'un lipoproteinlerle etkileşmesi için N-terminal hidrofobik sinyal sekansının gerekli olup olmadığı araştırılmış; PON ile HDL birleşmesi için yapıda N-terminal hidrofobik sinyal peptidinin gerekli olduğu saptanmıştır. Apolipoprotein eksikliğinde N-terminal hidrofobik peptit doğrudan fosfolipidlere bağlandığından, PON'un dolaşımında HDL üzerindeki fosfolipidlere bağılı halde bulunduğu gözlenmiştir (37).

Saflaştırılmış PON'un HDL oksidasyonu üzerine, konsantrasyon bağımlı inhibitör etkisi gözlenmiş, serumda PON miktarının artması HDL'nin oksidasyona karşı direncini artırmıştır. PON inhibitörlerinin serum PON aktivitesini azalttığı ve HDL'nin oksidasyonunu artırdığı gözlenmiştir. HDL-aracılı PON veya saflaştırılmış PON'un LDL oksidasyonu işleminde, başlangıç, yayılma ve ayrışma fazlarındaki etkisi araştırılmış ve HDL'nin LDL oksidasyonu üzerine olan inhibitör etkisinin, metal iyon şelasyonu veya peroksidaz benzeri aktiviteden kaynaklandığı belirtilmiştir (38). Knockout ve transgenik fare çalışmalarında PON'un vasküler hastalıklarda güçlü bir rolü olduğu ileri sürülmüş; serum PON seviyesi düşük olan farelerde, ateroskleroza yatkınlığın ve stenoz oranının arttığı gösterilmiştir (39).

3. MATERYAL METOD

Bu çalışmaya, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji kliniğinde Aralık 2010 ve Aralık 2011 tarihleri arasında, akut iskemik strok tanısı ile yatırılarak tedavi edilen 30 kadın ve 24 erkek olmak üzere toplam 54 hasta dahil edildi. Kontrol grubunda 15 kadın 12 erkek toplam 27 sağlıklı birey değerlendirildi.

Hastaların klinik değerlendirilmelerinde; her hastaya Glaskow koma skalası (GKS) uygulandı, ayrıca bilinç düzeyi açık, somnolans, stupor, koma olarak gruplandı. Fonksiyonel durumları, giriş ve taburculuğunda Modifiye Rankin fonksiyonel değerlendirme skalası (MRS) ile tespit edildi. Hastaların tümüne ilk 24 saat içinde içinde BBT çekildi ve hastaların BBT'lerindeki lezyonun natürüne göre hemorajik ve iskemik olmak üzere ayırıcı tanısı yapıldı, hemorajik olanlar dışlandı. BBT'lerinde ve MR'larında tespit edilen lezyonların lokalizasyonu (frontal, temporal, parietal, oksipital, bazal ganglionlar, talamus, beyin sapı, serebellum ve kombine) belirlendi, lezyon boyutları "en geniş lezyon alanı x görülen kesit sayısı" olacak şekilde hesaplandı. Hastaların yatışında ilk 24 saat içinde rutin kan tetkiklerinin yanı sıra, bu araştırma için serum PON, ARES enzim aktivitesi, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuarında spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

İstatistiksel analizlerde, SPSS for Windows version 15.0 programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca [min-maks] ile nitelik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Kontrol ve hasta grupları arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığına, parametrik test varsayımlarının sağlanıp sağlanmamasına göre bağımsız gruplarda t testi veya Mann Whitney U testi ile; nitelik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığına ise ki kare testi ile bakıldı. Hasta grubunun grup içi zamana göre değişim farklılıklarına ise Wilcoxon testi ile bakıldı. İki grup arasındaki karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile incelendi. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

Tablo 1. Modifiye Rankin Skalası

Skor	Fonksiyonel tanımlama
0	Hiçbir semptom yok
1	Semptomlara rağmen anlamlı özürllülük yok; tüm rutin işlerini ve aktivitelerini yapabilir
2	Hafif özürllülük; daha önceden yaptığı aktivitelerin hepsini yapamaz, fakat kendi özel işlerini başarabilir
3	Orta özürllülük; biraz yardıma gereksinim duyar fakat yardımsız da yürüeyebilir
4	Orta-ağır özürllülük; yardımsız yürüyemez ve yardımsız kendi özel ihtiyaçlarını karşılayamaz
5	Ağır özürllülük; yatalak, inkontinansı var ve kalıcı hemşirelik bakımına gereksinim duyar
6	Ölüm

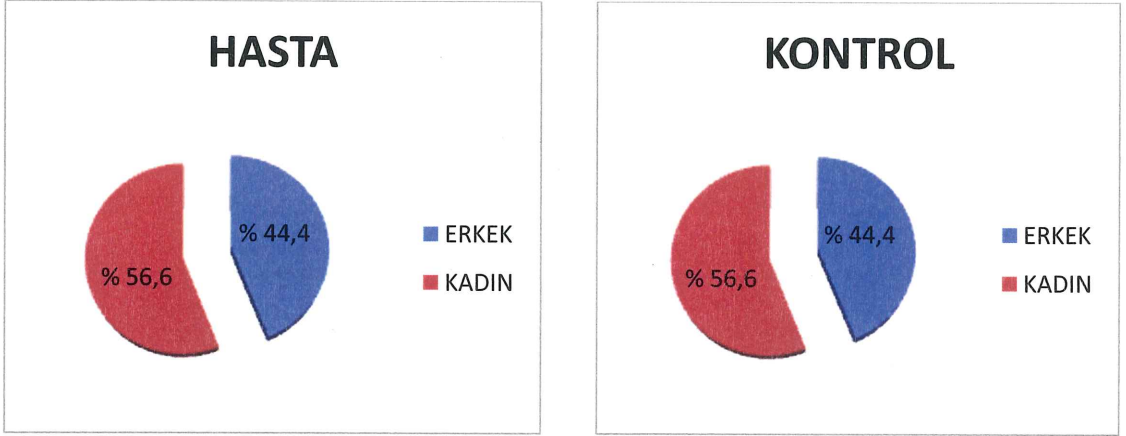
Tablo 2. Glaskow koma skalası

GÖZ AÇMA	Spontan göz açma	4
	Sözel uyarı ile göz açma.	3
	Ağrılı uyarı ile göz açma.	2
	Hastada herhangi bir tepki yoksa	1
SÖZEL CEVAP	Hasta oryante ise	5
	Uyumsuz ama kendiliğinden cevap veriyorsa	4
	Birbiriyle bağlantısız kelimeler söylüyorsa	3
	İnlemeler, mırıltılar, anlamsız sesler çıkarıyorsa	2
	Hastada herhangi bir cevap yoksa.	1
MOTOR CEVAP	Komutlara uyuyorsa	6
	Ağrılı uyarıyı lokalize ediyorsa	5
	Ağrılı uyarıya ekstremitayı geri çekiyorsa	4
	Anormal fleksiyon cevabı (dekortikasyon postürü) varsa	3
	Anormal ekstansiyon cevabı (deserebre postürü)	2
	Hastada herhangi bir tepki yoksa	1

4. BULGULAR

Bu çalışmada 54 hasta (24erkek, 30 kadın) ve 27 kontrol (12erkek, 15 kadın) grubu değerlendirilmiştir (12erkek, 15 kadın).

Yaş ortalamaları; hasta (70.15 ± 12.48) ve kontrol (65.59 ± 10.87) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.111$). Cinsiyet açısından hasta grubu (erkek %44.4 kadın %55.6) ve kontrol grubu (erkek %44.4 kadın %56.6) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=1$).



Şekil 3. Hasta ve kontrol gruplarında kadın erkek dağılımı

Hastaların demografik ve klinik verileri Tablo-3’de gösterildi.

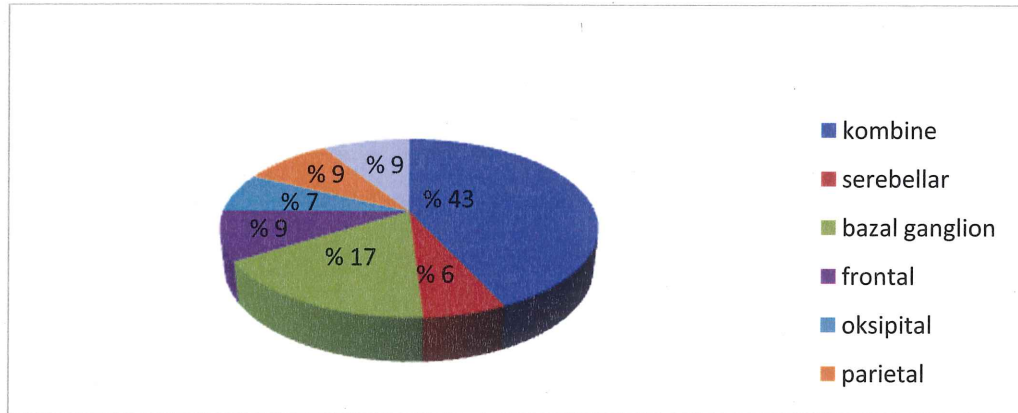
Tablo 3. Hastaların demografik ve klinik verileri

RİSK FAKTÖRÜ		n	Hasta %
CİNSİYET	Erkek	24	44.4
	Kadın	30	56.6
KALP HASTALIĞI	Var	20	63
	Yok	34	37
DİYABETES MELLİTUS	Var	17	31.5
	Yok	37	68.5
HİPERTANSİYON	Var	36	66.7
	Yok	18	33.3
ESKİ SVO HİKAYESİ	Var	7	13
	Yok	47	87
HİPERLİPİDEMİ	Var	8	14.8
	Yok	54	85.2
DİĞER	Var	6	11.1
	Yok	48	89.9

%%: yüzde n: Hasta sayısı

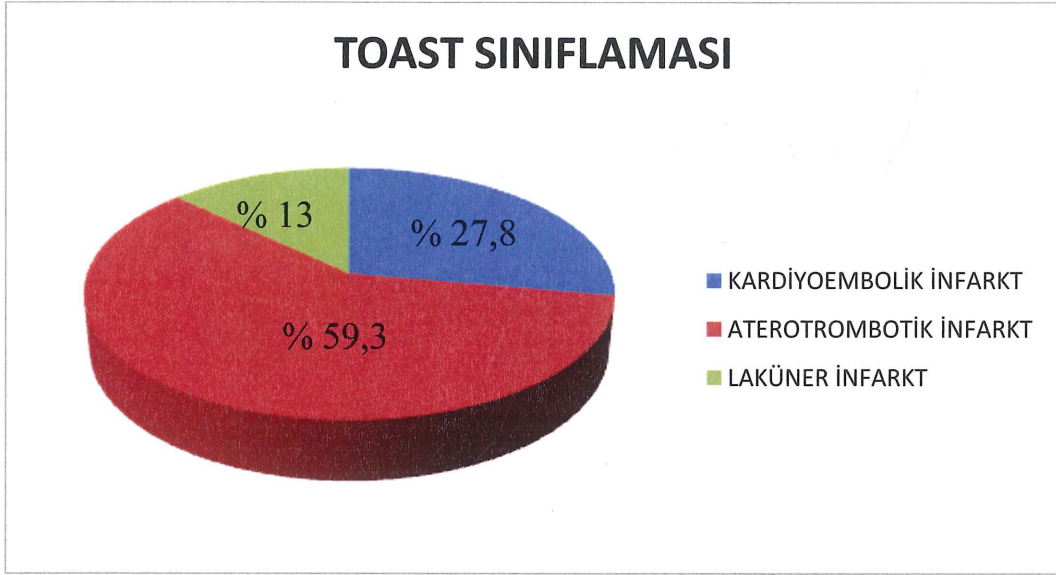
Hastaların parezi lateralizasyonu 30’u sağ (%55.5), 24’ü sol (%44.5) taraflıydı.

BBT’de lezyonların lokalizasyona göre dağılımı Şekil-4’de gösterildi.



Şekil 4. Lezyonların lokalizasyonlarına göre dağılımı

Hastalar iskemik inme etyolojisine göre TOAST sınıflandırması yapıldı ve dağılımı Şekil-5’de gösterildi

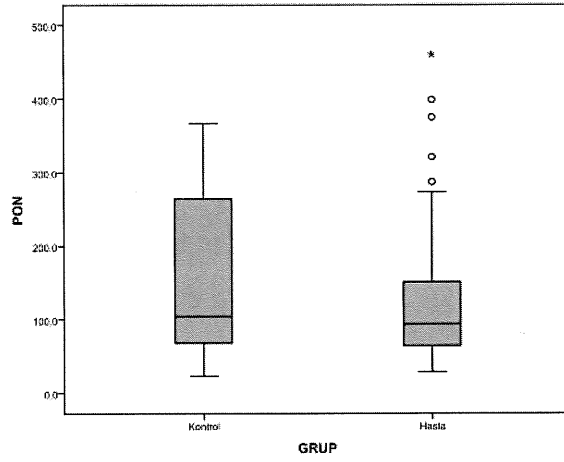


Şekil 5. TOAST sınıflamasına göre iskemik inmelerin dağılımı

TOAST alt grupları risk faktörleri açısından incelendiğinde, kardiyembolik infarkt alt grubunda kardiyak hastalık ($p=0.002$) istatistiksel olarak daha sık, aterotrombotik ve laküner infarktı olanlarda hiperlipidemi ($p=0.049$) istatistiksel olarak daha sık tespit edildi.

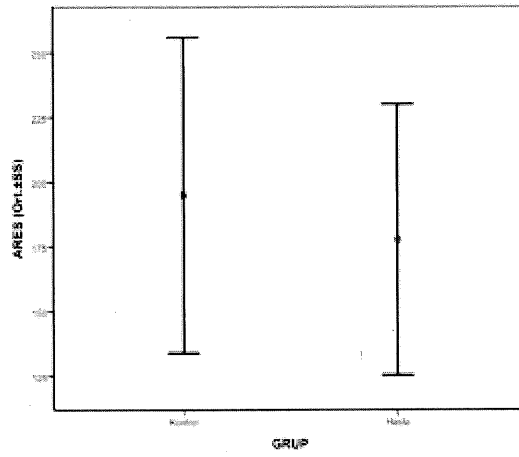
Hastalar prognoza göre sınıflandırıldığında 9 hastanın (%16) eksitusla kaybedildiği, 45 hastanın (%84) taburcu edildiği tespit edilmiştir.

PON aktivitesi hasta grubunda (128.481 ± 98.28), kontrol grubunda ($159,181\pm108.13$) bulundu. PON değerlerinde, hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.249$).



Şekil 6. Hasta ve kontrol grubunda PON aktivitesi

Kontrol grubu ile ARES aktivitesini karşılaştırdığımızda hasta grubunda ARES aktivitesini ortalama değeri (177.70 ± 52.28), kontrol grubun da ($194,79 \pm 60.94$) bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak fark izlenmedi ($p:0.191$).



Şekil 7. Hasta ve kontrol grubunda ARES aktivitesi

Hasta ve kontrol grubunun diğ er laboratu ar parametreleri Tablo-4'de gösterildi.

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun laboratu ar parametreleri

		n	ORT.	p
PON	HASTA	54	128.48±98.28	0.249
	KONTROL	27	159.18±108.13	
ARES	HASTA	54	177.70±52.28	0.191
	KONTROL	27	194.89±60.94	
TOTAL KOLESTEROL	HASTA	54	187.74±50.72	0.896
	KONTROL	27	185.37±41.23	
HDL	HASTA	54	46.20±21.19	0.824
	KONTROL	27	47.18±11.80	
LDL	HASTA	54	117.98±41.75	0.566
	KONTROL	27	112.55±36.09	
TRİGLİSERİT	HASTA	54	126.61±88.14	0.040
	KONTROL	27	133.51±44.31	
GLUKOZ	HASTA	54	133.09±49.77	0.030
	KONTROL	27	109.07±37.21	
ÜRE	HASTA	54	35.90±10.74	0.604
	KONTROL	27	34.33±13.66	
Hb	HASTA	54	13.02±1.52	0.818
	KONTROL	27	13.11±1.65	

ORT: Ortalama değ er, n: Sayı

Hasta grubunda cinsiyetin, PON aktivitesi üzerindeki etkisini araştırdık. PON aktivitesi kadın (153.66±106.00) ve erkeklerde (120.02±86.74) istatistiksel farklılık göstermedi (p=0.242). ARES aktivitesi kadınlarda (198.38±60.37) erkeklere (164.75±42.67) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi (p=0.004).

Lipid profili ile PON aktivitesi arasındaki korelasyona bakıldığında total kolesterol, LDL, HDL ve TG ile PON aktivitesi arasında bir korelasyon tespit edilmedi.

ARES ve lipid profili değerlendirildiğinde total kolesterol ve LDL kolesterol ile ARES aktivitesi arasında zayıf bir pozitif korelasyon tespit edildi (total kolesterol için $r=0.375$, $p=0.005$, LDL kolesterol için $r=0.357$, $p=0.008$). TG, HDL ve ARES aktivitesi arasında bir korelasyon tespit edilmedi.

Tablo 5. Lipid profili ile PON ve ARES aktivitesi arasındaki korelasyon

			PON		ARES	
			r	p	r	p
		n				
TOTAL	KONTROL	27	-0.291	0.140	-0.147	0.466
KOLESTEROL	HASTA	54	0.106	0.444	0.375	0.005
HDL	KONTROL	27	0.096	0.633	0.277	0.161
	HASTA	54	0.060	0.669	-0.151	0.274
LDL	KONTROL	27	-0.265	0.181	-0.138	0.492
	HASTA	54	0.084	0.545	0.357	0.008
TRİGLİSERİT	KONTROL	27	-0.019	0.925	-0.244	0.219
	HASTA	54	-0.014	0.918	0.272	0.046

n: Sayı, r: Korelasyon katsayısı

TOAST sınıflandırmasına göre infarkt grupları ile PON ve ARES aktivitesi değerleri Tablo-6'da gösterildi.

Tablo 6. TOAST alt sınıflarında PON ve ARES aktivitesi değerleri

TOAST SINIFLAMASI	PON			ARES		
	n	ORT.	p	n	ORT.	p
KARDİYOEMBOLİK	15	124.36±56.48	0.575	15	178.67±35.37	0.355
ATEROTROMBOTİK	32	134.44±118.26		32	183.53±59.52	
LAKÜNER	7	110.04±70.61		7	149.00±42.14	

ORT: Ortalama değer, n: Hasta sayısı

Hastaları ilk 15 günde eksitus olma durumuna göre PON ve ARES aktivitesini değerlendirdik. PON aktivitesi eksitus olan (151.26+126.02) ve yaşayan hastalarda (123.93+92.83) benzer bulundu ($p=0.807$). ARES aktivitesi ise eksitus olan hastalarda (175.67+75.77), yaşayan hastalarda ise (178.11+47.40) idi. Her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi ($p=0.365$).

Eksitus olan ve yaşayan hastaların parametreleri Tablo-7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Eksitus olan ve taburcu edilen hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri

		n	ORT.	p
YAŞ	EKSİTUS	9	66.00±10.98	0.146
	SAĞ	45	70.98±12.71	
LEZYON BOYUTU	EKSİTUS	9	230.01±183.53	0.001
	SAĞ	45	30.27±50.31	
GKS	EKSİTUS	9	11.33±3.87	0.000
	SAĞ	45	14.40±1.60	
PON	EKSİTUS	9	151.26±126.07	0.807
	SAĞ	45	123.93±92.83	
ARES	EKSİTUS	9	175.67±75.77	0.365
	SAĞ	45	178.11±47.40	
TOTAL KOLESTEROL	EKSİTUS	9	196.66±45.83	0.546
	SAĞ	45	185.95±51.94	
HDL	EKSİTUS	9	41.55±10.89	0.684
	SAĞ	45	47.13±22.67	
LDL	EKSİTUS	9	132.11±40.13	0.270
	SAĞ	45	115.15±41.93	
TRİGLİSERİT	EKSİTUS	9	111.88±76.53	0.378
	SAĞ	45	129.55±90.78	
GLUKOZ	EKSİTUS	9	146.00±27.91	0.090
	SAĞ	45	130.51±52.93	
ÜRE	EKSİTUS	9	34.77±12.83	0.789
	SAĞ	45	36.13±10.42	

ORT: ortalama değer, n: Hasta sayısı

Hastaların BBT' de tespit edilen lezyonlarının 100cm³ üzerinde ve altında olmasına göre değerlendirildiğinde, her iki grupta da infarkt volümü ile PON aktivitesi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.793). Benzer şekilde ARES ile infarkt volümü arasındaki ilişki değerlendirildiğinde de istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,159).

Tablo 8. İnfarkt volümü ile PON ve ARES aktivitesi değerleri arasındaki ilişki

V(cm ³)	PON			ARES		
	n	ORT.	P	n	ORT.	p
3	7	110.04±70.61	0.793	7	149.00±42.14	0.159
3-10	15	111.83±82.50		15	198.53±46.21	
10-50	20	148.68±114.49		22	176.55±57.56	
≥100	12	126.40±105.69		12	170.33±50.80	

ORT: ortalama değer, n: Hasta sayısı V: İnfarkt volümü (cm³)

GKS ile infarkt volümü arasındaki ilişkiye bakıldığında girişteki GKS, infarkt volümü 100 cm³ üzerinde, anlamlı olarak düşük bulundu (p=0.034).

Hastanın infarkt volümü ile prognostik parametrelerini değerlendirdiğimizde, lezyon volümü 100 cm³ üzerindeki hastalarda, ilk üç gündeki MRS'si istatistiksel olarak yüksek bulundu (p=0.007). Benzer şekilde çıkış MRS'si, 100 cm³ üzerindeki infarkt volümü olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.01).

Tablo 9. İnfarkt volümü ile giriş ve çıkış MRS ilişkisi

V(cm ³)	GİRİŞ MRS			ÇIKIŞ MRS		
	n	ORT.	p	n	ORT.	p
3	7	3.29±1.25	0.007	7	2.71±2.21	0.01
3-10	15	3.80±0.77		15	2.20±2.04	
10-50	22	3.35±1.38		22	3.20±1.90	
≥100	12	4.50±0.90		12	4.83±1.40	

ORT: ortalama değer, n: Hasta sayısı, MRS: Modifiye Rankin Skalası, V: İnfarkt volümü (cm³)

Giriş ve çıkıştaki MRS ile PON aktivitesi arasındaki ilişkiye bakıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (giriş MRS için $p=0.388$ çıkış MRS için $p=0.650$). ARES aktivitesi ve MRS arasındaki ilişkiye bakıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (giriş MRS için $p=0.308$, çıkış MRS için $p=0.595$).

Tablo 10. Giriş ve çıkış MRS ile PON ve ARES aktivitesi değerleri arasındaki ilişki

		PON			ARES	
		n	ORT.	p	ORT.	p
GİRİŞ MRS	0	0		0.388		0.308
	1-2-3	12	159.87±129.25		193.17±63.54	
	4-5	42	119.512±87.36		173.29±48.58	
	6	0				
ÇIKIŞ MRS	0	11	143.59±107.07	0.650	191.45±65.56	0.595
	1-2-3	12	154.20±126.47		178.75±47.71	
	4-5	22	97.57±52.58		171.09±36.39	
	6(EKSİTUS)	9	151.26±126.07		175.67±75.77	

ORT: Ortalama değer, S.D.: Standart sapma, n: Hasta sayısı, MRS: Modifiye Rankin Skalası

PON ve ARES aktivitesi ile BBT'de bulunan lezyon volümü ile korelasyonu incelendiğinde anlamlı istatistiksel korelasyon izlenmedi.

Tablo 11. İnfarkt volümü ile PON ve ARES arasındaki korelasyon

	PON		ARES	
	r	p	r	p
İNFARKT VOLÜMÜ	0.025	0.857	-0.124	0.371

r: Korelasyon katsayısı

5. TARTIŞMA

İskemik inme, çeşitli patofizyolojik mekanizmalara bağlı olarak oluşan heterojen bir hastalıktır. Ekstrakraniyal veya geniş arterlerin aterosklerozu, kalpten kaynaklanan emboli, intrakraniyal küçük damar hastalığı (laküner infarkt), diğer belirlenen etyolojiler ve sebebi belirlenemeyen olmak üzere birçok mekanizmadan biriyle oluşmaktadır (3,5). Aterotrombotik vasküler tıkanma, yaygın bir iskemik inme sebebidir (40). Ateroskleroz damar hastalıklarının ortak patogenetik yoludur (8). Aterosklerozun, mortalite ve morbiditenin artışında önemli bir role sahip olduğu çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (41,43). Ateroskleroz tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de erişkinlerde başta gelen mortalite ve morbidite sebebidir (43). Aterosklerozun eskiden zannedildiği gibi yaşla ortaya çıkan kaçınılmaz bir fenomen olmadığı, hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet ve obezite gibi bazı risk faktörlerinin tetiklediği, çocuklukta başlayan kompleks inflamatuvar bir süreç olduğu tespit edilmiştir (41,43). Deneysel ve klinik çalışmalar, aterosklerozun önde gelen nedenlerinden birinin hiperlipidemi olduğunu göstermektedir (43). Aterosklerozun ortaya çıkmasında en önemli basamak, oksidasyonla değişime uğrayan LDL' dir. Damar duvarına girip okside olan LDL, sitokinlerin salınımının stimülasyonu ve nitrik oksit inhibisyonu yoluyla endotelial hasar oluşturup, aterosklerozu hızlandırır (42,43). PON; gerek HDL'nin aterosklerozdan koruyucu etkisine katkıda bulunarak, gerekse lipoprotein peroksidasyonunu ve LDL kolesterolün oksidasyonunu önleyerek, aterosklerotik süreçte koruyucu bir role sahip olduğu düşünülen antioksidan bir enzimdir (44,45).

İskemik beyin hasarında, kan beyin bariyerindeki bozulma ile santral sinir sistemine plazma lipoproteinlerinin maruziyeti söz konusudur (46). Hastalarda okside LDL'nin anlamlı artışı, strokta lipoprotein peroksidasyonunun anlamlı rolünü desteklemektedir (47). PON'lar insanda oksidatif stresi modüle eder ve antioksidan etkiye sahiptir (48,49). Bunu LDL'nin hücre aracılı oksidatif modifikasyonunu engelleyerek ve LDL'nin monosit kemotaksisini inhibe ederek sağlar (50). Paraoksonaz gen ailesi, insanlarda 7. kromozomunun uzun kolunda, birbiriyle bağlantılı PON1, PON2 ve PON3 şeklinde üç üyeden oluşmaktadır. İnsanda karaciğerde sentezlenip kana salınan PON1, 43 kDa moleküler ağırlığa sahip, 354 aminoasitten oluşan bir protein

olup, serumda genellikle HDL üzerine lokalizedir (16,21,22). PON1'in kodlama bölgesinde 2 polimorfik alan vardır. Bunlar; pozisyon 192'de R-Q değişikliği ve pozisyon 55'te M-L değişikliğidir. Paraokson'un hidrolitik aktivitesi, PON1 192 R-R ve pon1 55 L-L olan bireylerde en yüksek, pon1 192 Q-Q ve PON1 M-M olan bireylerde en düşüktür (51,52).

PON'un kardiyak hastalıklarda ateroskleroza karşı koruyucu etkisi, birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak iskemik stroklu hastalarda, PON aktivitesi hakkındaki bilgiler çelişkilidir. Sarkar ve ark. strok hastalarında PON ve ARES aktivitesini araştırmışlar ve iskemik stroklu grupta anlamlı olarak düşük bulmuşlardır (53). Kim ve ark. yaptığı bir çalışmada Koreli iskemik stroklu hastalarda, PON aktivitesini risk faktörü açısından araştırmış, sonuç olarak; PON aktivitesinin iskemik stroklu hastalarda daha düşük olduğunu bulmuştur (54). Harangi ve ark. da karotis stenozu bulunan hastalarda, strok için PON1 aktivitesini risk faktörü açısından değerlendirmişler ve PON aktivitesini hasta grubunda düşük olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlardır (55). Demirdöğen ve ark. iskemik stroklu hastalarda yaptıkları çalışmada PON, ARES ve diazoksonaz aktivitesine bakmış, hasta ve kontrol grubunda fark saptamamışlardır. Aynı çalışmada PON1 gen polimorfizmini değerlendirmişler ve -107TT,107T/C genotiplerinde, yaşlılarda strok için artmış riski tespit etmişlerdir (56).

PON1 gen polimorfizmi ile strok arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda da tutarsızlık söz konusudur. CARE çalışmasında; PON1, PON2 ve PON3 gen polimorfizmine bakılmış ve sadece PON1 için 192.pozisyonda R/Q polimorfizminin, anlamlı olarak strokla ilişkisi olduğunu bulunmuş ancak PON 2 ve PON 3 gen polimorfizmi ile herhangi bir ilişki bulunamamıştır (57). Voetsch ve ark. PON1 192. pozisyonda RR genotipinin, genç popülasyonda artmış iskemik strok riskiyle ilişkili olduğunu bulmuşlardır (58). İskemik stroklu hastalarda yapılan bir çalışmada, PON1 Q192R L55M polimorfizmine göre hasta ve kontrol grubu değerlendirildiğinde, her iki grupta PON1 aktivitesinin benzer olduğu, ancak genotipik olarak benzer sağlıklı bireylerle karşılaştırdığında, 192. ve 55. pozisyonda Q-R-L-L ve R-R-L-L genotipinde PON1 aktivitesini daha düşük saptanmıştır (59). Kore popülasyonunda iskemik stroklu hastalarda PON1 M55 L, PON1 Q192R, PON 2A148G ve PON2 S311C polimorfizmi değerlendirilmiş, hasta ve kontrol grupları arasında gen polimorfizmi açısından anlamlı

ilişki bulunmamıştır (60). Yine Koch ve ark. PON1 192 Gln/Arg genotipini, ekstrakranial karotis darlığı olan hastalarda strok riski açısından değerlendirmişler ve anlamlı bir ilişki tespit edememişlerdir (61).

Biz çalışmamızda, PON ve ARES aktivitesini hasta ve kontrol grubunda benzer bulduk. PON1 aktivitesi etnik, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Değişik popülasyonlarda yapılan çalışmalarda da bulunan sonuçların farklı olmasının sebebi bu olabilir (54,56,58,59). Yapılan çalışmalarda PON ve ARES aktivitesinin, PON gen polimorfizminden strok riskini değerlendirmede daha anlamlı olduğu bulunmuştur (56,59). Ancak PON gen polimorfizmi üzerinde yapılan çalışmalarda, farklı gen alelleri taşıyanlarda PON ve ARES aktivitesinin değişken olduğu tespit edilmiştir (54,56,58,59). Bu nedenle PON ve ARES aktivitesi yanında, PON gen polimorfizminin birlikte çalışmasının daha uygun olduğunu düşünmekteyiz.

TOAST sınıflandırmasına göre hastalar kardiyembolik, aterotrombotik ve laküner infarkt gruplarına ayrılmıştır (5). Laküner ve aterotrombotik gruplarda hiperlipidemi zemininde ateroskleroz, temel nedendir (8). Biz de çalışmamızda benzer şekilde risk faktörü olarak hiperlipidemiyi bu gruplarda daha sık bulduk. Hiperlipidemisi olan hastalarda PON ve ARES aktivitesi daha düşüktür (54,64,66). Buradan yola çıkarak laküner ve aterotrombotik grupta PON ve ARES aktivitesinin daha düşük olması beklenebilir. Ancak çalışmamızda TOAST alt gruplarında PON ve ARES aktivitesi arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Bu strokun multifaktöryel etyopatogenezi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda, lipid profili ile PON ve ARES aktivitesi arasındaki korelasyonu inceledik. Total kolesterol ve LDL düzeyleri ile ARES aktivitesi arasında zayıf bir pozitif korelasyon tespit ettik. Ancak TG, HDL düzeyleri ile ARES arasında korelasyon bulamadık. Total kolesterol, LDL, HDL, TG düzeyleri ile PON arasında bir korelasyon tespit etmedik. İlginç bir şekilde serum PON aktivitesi ve serum lipid profili arasındaki korelasyon Türk ve ark.'nın memelilerde yaptığı PON1 aktivitesi üzerine oksidatif stres ve metabolik adaptasyonun etkileri çalışmasındaki bulgularla benzerdir (62). Bizim çalışmamızda olduğu gibi, Kim ve ark. Kore halkında iskemik strok ve PON aktivitesini incelediği çalışmasında PON aktivitesi ile total kolesterol ve LDL kolesterol arasında

pozitif bir korelasyon tespit etmiştir (63). Ancak bazı çalışmalarda da farklı bulgular elde edilmiştir. Sumegova ve ark. lipid profiliyle PON aktivitesi ilişkisini incelediği başka bir çalışmada, ARES aktivitesi ile HDL arasında anlamlı bir ilişki saptamışlar ve PON aktivitesi ile lipid profili (total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit) arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (64). Sumegova ve ark. başka bir çalışmada da, çocuklarda PON aktivitesi ile lipid profili arasındaki ilişkiye bakmışlar ve hem PON hem de ARES aktivitesiyle lipid profili arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (65). Bu bilgiler ışığında PON ve lipid profili arasındaki ilişkinin yaş, etnik farklılıklar, genetik, metabolik, beslenme alışkanlıkları gibi çeşitli faktörlerden etkilendiği düşünülebilir.

Çalışmamızda, kadınlarda ARES aktivitesi daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde Sumegova ark.'nın lipoprotein oksidasyon belirteçlerinin PON aktivitesi ile ilişkisini değerlendirdiği bir çalışmada, ARES aktivitesini kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulmuştur. PON aktivitesini ise kadın ve erkeklerde benzer bulmuştur (66). Bu bulgu, her iki cinsiyet arasında hormonal ve metabolik farklılıklara bağlı olarak, kadınlarda aterosklerozun ve kardiyovasküler hastalıkların daha az görülmesiyle ilişkilendirilebilir.

Bizim çalışmamızda 54 iskemik inme hastasının 9 tanesi eksitus oldu (%16.6). 45 hasta taburcu edildi. İskemik inme risk faktörleri (yaş, cinsiyet, kan şekeri, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, lezyon boyutu, GKS, üre) ve PON ve ARES'İ içeren 11 etkenin akut iskemik inmede sağ kalım üzerine olan etkileri, çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, lezyon boyutu ve GKS'si ile anlamlı ilişki tespit edildi. PON ve ARES aktivitesi ile anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Biz bu çalışmada, PON aktivitesinin prognoz üzerine etkisini incelemek amacıyla hastaların giriş ve çıkışta MRS'lerini hesapladık. Ancak hem giriş hem çıkış MRS'lerinde PON ve ARES aktivitesi açısından anlamlı bir fark tespit etmedik. Çoğu çalışmada PON ve stroke ciddiyeti arasındaki ilişki net değildir. Michalak ve ark. 468 iskemik stroke hastasını MRS, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ve Barthel indeksi ile değerlendirmişler ve bir yıllık gözlemde ARES ile MRS arasında

zayıf bir korelasyon tespit etmişler (67). Lazaros ve ark. PON1 ve PON2 gen polimorfizmi ile strok ciddiyeti arasındaki ilişkiye bakmışlar ve PON2 311C alelinin çıkış MRS'leri yüksek olanlarda artmış olduğunu tespit etmişlerdir (68). Daha geniş bir hasta grubuyla ve daha uzun bir gözlem süresiyle yeni çalışmaların yapılması, PON ve ARES'in strokta prognoz üzerine etkilerini daha da aydınlatacaktır.

BBT de değerlendirilen lezyon boyutu, kötü prognostik faktördür (69). Ortalama infarkt volümünün 10 cm^3 den küçük olduğunda, prognoz daha iyi iken, 100 cm^3 üzerindeki hastalarda kötü bulunmuştur. Lezyon boyutu ile klinik sonuçlar arasındaki ilişkiyi zayıflatan en önemli faktör, lezyonun lokalizasyonudur. Lokalizasyonun etkisi, insan beyninin organizasyonunun bölgesel dağılımını yansıtır. BBT'de lezyon volümü ile klinik sonuçlar arasında orta derecede korelasyon ileri sürülmüştür ancak MR ölçümleri fonksiyonel sonuçlarla daha yakından ilişkilidir (69).

Bu çalışmada hastaların BBT'de tespit edilen lezyonların 3 cm^3 altı, $3-10 \text{ cm}^3$, $10-50 \text{ cm}^3$ ve 100 cm^3 üzerinde şeklinde gruplandırdığımızda, PON ve ARES aktivitesi ile lezyon boyutu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Keza infarkt volümü ile PON ve ARES aktivitesi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Sonuç olarak biz bu çalışmada iskemik stroklu hastalarda PON ve ARES aktivitesini risk ve prognoz açısından değerlendirdik ve anlamlı bir ilişki bulamadık. Ancak PON ve ARES aktivitesinin PON1 gen polimorfizmi ile korele edilerek yapıldığı, daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. World Health Organization Stroke Prevention, Diagnosis and Therapy: Report of the who task force on stroke other cerebrovascular disorders. Stroke 1989;20:1407.
2. Kumral E. İnme epidemiyolojisi. Balkan S (Editör). Serebrovasküler Hastalıklar'da. 2. baskı. Ankara: Güneş kitabevi; 2005. s.39-56.
3. Kutluk K. İskemik inme. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004. s.1-45.
4. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. Lancet 1991; 337(8756):1521-6.
5. Utku U, Çelik Y. Strokta etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Balkan S (Editör). Serebrovasküler Hastalıklar'da. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. s.57-72.
6. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 3. Basım, s. 51-59, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2009.
7. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Neurology in Clinical Practice (Tan E, Özdamar SE) s. 1165-1170, Veri Medikal Yayıncılık, Ankara, 2008.
8. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 3. Basım, s. 37-46, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2009.
9. Boden-Albala B, Sacco RL, Lee HS, et al. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study. Stroke 39(1): 30-35, 2008.
10. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation 98: 946-952, 1998.
11. Gates A, Rogers MA, Duczynski M. Stroke prevention trial in sickle cell anemia: Comment on effects of chronic transfusion on pain. J.Pediatr. 2002. Nov. 141(5):742-3.

12. Çoban O. Beyin Damar Hastalıklarında Tanımlar, Sınıflama, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri, Nöroloji: İ.Ü.Tıp Fak. Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Öge A; Nobel Tıp Kitabevi 2004, 193-197.
13. Gilroy J. Basic Neurology.
14. Rothwell PM, Howard SC, Power DA, et al. Fibrinogen concentration and risk of ischemic stroke and acute coronary events in 5113 patients with transient ischemic attack and minor ischemic stroke. *Stroke* 35: 2300-2305, 2004.
15. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised Trial Of Cholesterol Lowering In 4444 Patient With Coronary Heart Disease. *Lancet*:1994.: 344, 1383-1389.
16. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(4):473-80.
17. Mazur A. An enzyme in animal tissues capable of hydrolyzing the phosphorus-fluorine bond of alkyl fluorophosphates. *J Biol Chem* 1946;164: 271-89.
18. Aldridge WN. Serum esterases. I. Two types of esterase (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination. *Biochem J* 1953;53(1):110-7.
19. Aldridge WN. Serum esterases. II. An enzyme hydrolysing diethylp-nitrophenyl phosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera. *Biochem J* 1953;53(1):117-24.
20. Van Himbergen TM, Van Tits LJH, Roest M, Stalenhoef AFH. The story of PON1: how an organophosphate hydrolyzing enzyme is becoming a player in cardiovascular medicine. *Neth J Med* 2006;64(2):34-8.
21. La Du BN, Aviram M, Billecke S, Navab M, Primo-Paromo S, Sorenson RC, et al. On the physiological role(s) of the paraoxonases. *Chem Biol Interact* 1999;119-120;379-88.

22. Humbert R, Adler DA, Disteché CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE. The molecular basis of the human paraoxonase activity polymorphism. *Nat Genet* 1993;3(1):73-6.
23. Reddy ST, Wadleigh DJ, Grijalva V, Ng C, Hama S, Gangopadhyay, A et al. Human paraoxonase-3 is an HDL-associated enzyme with biological activity similar to paraoxonase-1 protein but is not regulated by oxidized lipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(4):542-7.
24. Draganov DI, Stetson PL, Watson CE, Billecke SS, La Du BN. Rabbit serum paraoxonase 3 (PON3) is a high density lipoprotein-associated lactonase and protects low density lipoprotein against oxidation. *J Biol Chem* 2000;275(43):33435-42.
25. Ng CJ, Wadleigh DJ, Gangopadhyay A, Hama S, Grijalva VR, Navab M et al. Paraoxonase-2 is a ubiquitously expressed protein with antioxidant properties and is capable of preventing cell-mediated oxidative modification of low density lipoprotein. *J Biol Chem* 2001;276(48):44444-9.
26. Mochizuki H, Scherer SW, Xi T, Nickle DC, Majer M, Huizenga JJ, et al. Human PON2 gene at 7q21.3: cloning, multiple mRNA forms, and missense polymorphisms in the coding sequence. *Gene* 1998;213(1-2): 149-57.
27. La Du BN. Human serum paraoxonase/arylesterase. In: Kalow W. *Genetic Factors Influencing the Metabolism of Foreign Compounds: International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*. Pergamon Press, New York 1992; p.51-91.
28. Harel M, Brumshtein B, Meged R, Dvir H, Ravelli RBG, Mccarthy A, et al. 3-D structure of serum paraoxonase 1 sheds light on its activity, stability, solubility and crystallizability. *Arh Hig Rada Toksikol* 2007;58(3):347-53.
29. Rodrigo L, Mackness B, Durrington PN, Hernandez A, Mackness MI. Hydrolysis of platelet-activating factor by human serum paraoxonase. *Biochem J* 2001;354(1):1-7.

30. Ahmed Z, Ravandi A, Maguire GF, Emili A, Draganov D, La Du BN, et al. Apolipoprotein A-I promotes the formation of phosphatidylcholine core aldehydes that are hydrolyzed by paraoxonase (PON-1) during high density lipoprotein oxidation with a peroxytrite donor. *J Biol Chem* 2001;276 (27):24473-81.
31. Jakubowski H. Calcium-dependent human serum homocysteine thiolactone hydrolase. A protective mechanism against protein Nhomocysteinylolation. *J Biol Chem* 2000;275(6):3957-62.
32. Rozenberg O, Shih DM, Aviram M. Human serum paraoxonase 1 decreases macrophage cholesterol biosynthesis: possible role for its phospholipase-A2-like activity and lysophosphatidylcholine formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(3):461-7.
33. Rosenblat M, Vaya J, Shih D, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) enhances HDL mediated macrophage cholesterol efflux via the ABCA1 transporter in association with increased HDL binding to the cells: a possible role for lysophosphatidylcholine. *Atherosclerosis* 2005;179(1):69-77.
34. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein and preserves its functions. *J Clin Invest.* 1998;101(8):1581-90.
35. Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Savino S, Liuzzi A, Balzola F, et al. Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females. *J Clin Endocrinol Metabol* 2005;90(3):1728-33.
36. Tuncel P, Örmən M, Şişman AR. Paraoksonazın biyolojik varyasyonu ve HDL-Kolesterol ile ilişkisi. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2009;7(1):17-22.
37. Blatter MC, James RW, Messmer S, Barja F, Pometta D. Identification of high density lipoprotein subspecies defined by a lipoprotein associated protein, k-45. *Eur J Biochem* 1993;211(3):871-9.

38. Hegele RA, Brunt JH, Connelly PW. A polymorphism of the paraoxonase gene associated with variation in plasma lipoproteins in a genetic isolate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15(1):89-95.
39. Rozenberg O, Rosenblat M, Coleman R, Shih DM, Aviram M. Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: studies in PON1-knockout mice. *Free Radic Biol Med* 2003;34(6):774-84.
40. Yoo JH, Lee SC. Elevated levels of plasma homocysteine and asymmetric dimethylarginine in elderly patients with stroke. *Atherosclerosis* 2001;158(2):425-30.
41. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-Year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1791-1796.
42. Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis*. 2004; 173: 1-12.
43. Tokgözoğlu L, Özer N. Ateroskleroz patogenezi. Özcan N. Koroner kalp hastalıkları. 1. Baskı. Ankara 1997. 129-163.
44. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol*. 1998; 31: 329-336.
45. Aviram M. Does paraoxonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease? *Mol Med Today*. 1999; 5: 381-386.
46. Yenari MA, Xu L, Tang XN, Qiao Y, Giffard RG. Microglia potentiate damage to blood-brain barrier constituents improvement by minocycline in vivo and in vitro. *Stroke* 2006;37:1087-93.
47. Shie FS, Neely MD, Maezawa I, Wu H, Olson SJ, Jurgens G, et al. Oxidized low-density lipoprotein is present in astrocytes surrounding cerebral infarcts and stimulates astrocyte interleukin-6 secretion. *Am J Pathol* 2004;164: 1173-81.

48. Bhattacharyya T, Nicholls S, Topol E, et al. Relationship of paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms oxidative stress and functional activity with systemic cardiovascular risk. *JAMA* 2008; 299: 1265–1276.
49. Rosenblat M, Aviram M. Paraoxonases role in the prevention of cardiovascular diseases. *Biofactors* 2009; 35: 98–104.
50. Xu HW, Yuan N, Zhao Z, et al. Study of the relationship between Gene polymorphisms of Paraoxonase 2 and stroke in a Chinese Population. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 87–94.
51. Humbert R, Adler DA, Disteché CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE. The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism. *Nat Genet* 1993;3:73–6.
52. Garin MC, James RW, Dussoix P et al. Paraoxonase polymorphism Met-Leu54 is associated with modified serum concentrations of the enzyme. A possible link between the paraoxonase gene and increased risk of cardiovascular disease in diabetes. *J Clin Invest* 1997; 99:62–6.
53. Sarkar PD, Rautaray SS. Oxidized LDL and paraoxanase status in ischemic stroke patients. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2008 Oct-Dec;52(4):403-7.
54. Kim NS, Kang K, Cha MH, Kang BJ, Moon J, Kang BK, Yu BC, Kim YS, Choi SM, Bang OS. Decreased paraoxonase-1 activity is a risk factor for ischemic stroke in Koreans. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 Dec 7;364(1):157-62.
55. Harangi M, Seres I, Magyar MT, Csipo I, Sipka S, Valikovics A, Csiba L, Bereczki D, Paragh G. Association between human paraoxonase 1 activity and intima-media thickness in subjects under 55 years of age with carotid artery disease. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(1-2):122-8.
56. Demirdöğen BC, Demirkaya S, Türkanoglu A, Bek S, Arinç E, Adali O. Analysis of paraoxonase 1 (PON1) genetic polymorphisms and activities as risk factors for ischemic stroke in Turkish population. *Cell Biochem Funct.* 2009 Dec;27(8):558-67.

57. Ranade K, Kirchgessner TG, Iakoubova OA, Devlin JJ, DelMonte T, Vishnupad P, Hui L, Tsuchihashi Z, Sacks FM, Sabatine MS, Braunwald E, White TJ, Shaw PM, Dracopoli NC. Evaluation of the paraoxonases as candidate genes for stroke: Gln192Arg polymorphism in the paraoxonase 1 gene is associated with increased risk of stroke. *Stroke*. 2005 Nov;36(11):2346-50.
58. Voetsch B, Benke KS, Damasceno BP, Siqueira LH, Loscalzo J. Paraoxonase 192 Gln-->Arg polymorphism: an independent risk factor for nonfatal arterial ischemic stroke among young adults. *Stroke*. 2002 Jun;33(6):1459-64.
59. Schiavon R, Turazzini M, De Fanti E, Battaglia P, Targa L, Del Colle R, Fasolin A, Silvestri M, Biasioli S, Guidi G. PON1 activity and genotype in patients with arterial ischemic stroke and in healthy individuals. *Acta Neurol Scand*. 2007 Jul;116(1):26-30.
60. Shin BS, Oh SY, Kim YS, Kim KW. The paraoxonase gene polymorphism in stroke patients and lipid profile. *Acta Neurol Scand*. 2008 Apr;117(4):237-43.
61. Koch M, Hering S, Barth C, Ehren M, Enderle MD, Pfohl M. Paraoxonase 1 192 Gln/Arg gene polymorphism and cerebrovascular disease: interaction with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109(3):141-5.
62. R. Turk, D. Juretic', D. Geres', A. Svetina, N. Turk, Z. Flegar-Mes'tric', Influence of oxidative stress and metabolic adaptation on PON1 activity and MDA level in transition dairy cows, *Anim. Reprod. Sci.* (2007) in press, doi:10.1016/j.anireprosci.2007.07.012.
63. Kim NS, Kang K, Cha MH, Kang BJ, Moon J, Kang BK, Yu BC, Kim YS, Choi SM, Bang OS. Decreased paraoxonase-1 activity is a risk factor for ischemic stroke in Koreans. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007 Dec 7;364(1):157-62.
64. Sumegova, K., Blažiček, P., Fuhrman, B., Waczulikova, I., Ďuračková, Z. Paraoxonase 1 (PON1) and its relationship to lipid variables, age and gender in healthy volunteers. *Biologia*, 2006, 61, 6, p. 699–704.

65. Sumegová K, Nagyová Z, Waczulíková I, Zitnanová I, Duracková Z. Activity of paraoxonase 1 and lipid profile in healthy children. *Physiol Res.* 2007;56(3):351-7.
66. Sumegová K, Blazíček P, Waczulíková I, Zitnanová I, Duracková Z. Activity of paraoxonase 1 (PON1) and its relationship to markers of lipoprotein oxidation in healthy Slovaks. *Acta Biochim Pol.* 2006;53(4):783-7.
67. Michalak S, Kazmierski R, Hellmann A, Wysocka E, Kocialkowska-Adamczewska D, Wencel-Warot A, Nowinski WL. Serum paraoxonase/arylesterase activity affects outcome in ischemic stroke patients. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32(2):124-32.
68. Lazaros L, Markoula S, Kyritsis A, Georgiou I. Paraoxonase gene polymorphisms and stroke severity. *Eur J Neurol.* 2010 May;17(5):757-9.
69. Saver JL, Johnston K, Homer D. Infarct volume as a surrogate or auxiliary outcome measure in ischemic stroke clinical trials. *Stroke* 1999;30:293-8.