

Gül Şahika GÖKDEMİR

FİZYOLOJİ

YÜKSEK LİSANS

ŞANLIURFA – 2013

**T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKUT İSKEMİK İNME HASTALARINDA TOTAL
OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN STATÜ İLE
ERİTROSİT VE TROMBOSİT İNDEKSLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Fzt. Gül Şahika GÖKDEMİR

DANIŞMAN

Prof. Dr. A. Ziya KARAKILÇIK

**ŞANLIURFA
2013**

**T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKUT İSKEMİK İNME HASTALARINDA TOTAL
OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN STATÜ İLE ERİTROSİT
VE TROMBOSİT İNDEKSLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Fzt. Gül Şahika GÖKDEMİR

DANIŞMAN

Prof. Dr. A. Ziya KARAKILÇIK

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından 12105 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

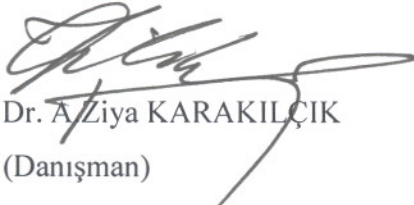
2013

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

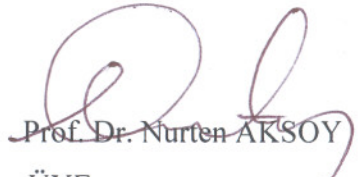
Gül Şahika GÖKDEMİR' ın hazırladığı "AKUT İSKEMİK İNME HASTALARINDA TOTAL OKSİDAN VE ANTIOKSİDAN STATÜ İLE ERİTROSİT VE TROMBOSİT İNDEKSLERİNİN ARAŞTIRILMASI " konulu çalışma, 20/06/2013 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Fizyoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Mustafa ZERİN
BAŞKAN



Prof. Dr. A/Ziya KARAKILÇIK
ÜYE (Danışman)



Prof. Dr. Nurten AKSOY
ÜYE



.....20/06/2013
Prof. Dr. Nurten AKSOY
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimin ve tez çalışmam süresince beni her konuda bilgilendiren, deneyim ve yeteneklerinden yararlandığım değerli tez danışman hocam Prof. Dr. A. Ziya KARAKILÇIK 'a; öğrenciliğim boyunca bilgi ve birikimlerini içtenlikle paylaşan, yetişmemde katkıları olan değerli Fizyoloji A.D. Başkanı hocam Prof. Dr. Mustafa ZERİN'e

Tez çalışmam boyunca desteklerinden dolayı Acil Tıp A.D. öğretim üyesi eşim Yar. Doç. Dr. M. Tahir GÖKDEMİR'e, tez çalışmamda değerli katkılarından dolayı başta Biyokimya A.D. Başkanı Prof. Dr. Nurten AKSOY'a, Öğretim görevlileri Hakim ÇELİK ve Abdullah TAŐKIN'a ve tüm biyokimya laboratuvarı çalışanlarına; Kayıt yaptığım günden bitirene kadar geçen zamanda her türlü katkılarından dolayı Sayın Tevrat ZERAY olmak üzere tüm dekanlık personeline,

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, bana her konuda destek olan değerli AİLEME sonsuz teşekkürler.

Fzt. Gül Şahika GÖKDEMİR

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İnme.....	3
2.1.1.Tanım.....	3
2.1.2.İNme İnsidansı.....	3
2.1.3.İNme Prevalansı.....	4
2.1.4.İNme Epidemiyolojisi.....	5
2.1.5.İNmede Risk Faktörleri:.....	6
2.1.5.1.İskemik İnmede Risk Faktörleri.....	6
2.1.5.1.1.İNme İle İlişkisi Kesin Risk Faktörleri.....	6
2.1.5.1.2.İNme İle İlişkisi Kesin Olmayan Risk Faktörleri.....	9
2.1.5.2.İntraserebral Hemoraji İçin Risk Faktörleri.....	10
2.1.6.İskemik İnmenin Fizyopatolojisi.....	12
2.1.7.İNme Sınıflandırması.....	14
2.1.7.1.Bamford Sınıflandırması.....	14
2.1.7.2.Toast Sınıflandırması.....	15
2.1.8.İNmede Prognozu Etkileyen Faktörler.....	17
2.1.8.1.Değiştirilemeyen Faktörler.....	17
2.1.8.2.Potansiyel Değiştirilebilir Faktörler.....	19
2.2.Trombositler.....	20
2.2.1.Trombositlerin İskemik İnmedeki Rolü.....	22
2.3.Eritrositler.....	23
2.3.1.Hemoglobin.....	25
2.3.2.Normal Eritrosit Değerleri.....	25
2.4.Serbest Radikaller.....	26
2.4.1.Serbest Radikallerin Pozitif Etkileri.....	27
2.4.2 Serbest Radikallerin Negatif Etkileri.....	28
2.4.3 Serbest Radikallerin Fizyolojik Görevleri.....	28
2.4.4 Serbest Radikal Oluşumunu Arttıran Faktörler.....	28
2.4.5.Serbest Radikallerin Sınıflandırılması.....	29
2.4.6.Reaktif Oksijen Türleri.....	30
2.4.6.1. Süperoksit Radikali.....	31
2.4.6.2. Hidrojen Peroksit.....	32

2.4.6.3. Hidroksil Radikali	32
2.4.6.4. Nitrik Oksit	33
2.4.6.5. Singlet Oksijen	34
2.5. Antioksidan Savunma Sistemleri, Antioksidanlar	40
2.5.1. Endojen Antioksidanlar	41
2.5.1.1. Enzim Olan Endojen Antioksidanlar	41
2.5.1.2. Enzim Olmayan Endojen Antioksidanlar	43
2.5.2. Eksojen Antioksidanlar	43
2.5.2.1. İlaç Olarak Kullanılan Eksojen Antioksidanlar	44
2.5.2.2. Gıdalardaki Eksojen Antioksidanlar	44
2.5.2.3. Vitamin Antioksidanlar	46
2.6. Oksidatif Stres	48
2.7. Paraoksonaz/ Arilesteraz (PON1)	49
2.7.1. Genetik ve Polimorfizm	49
2.7.2. Paraoksonaz Reaksiyonu	52
2.7.3. Arilesteraz Reaksiyonu:	53
2.7.4. PON1'in Kinetik Özellikleri:	53
2.7.5. PON1'in Fonksiyonları	54
2.8. İskemik İnme İle Oksidatif Stres ve Antioksidan İlişkisi	57
3. MATERYAL ve METOD	60
3.1. Çalışmaya Alınan Olgu ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi	60
3.1.1. Çalışma Grubu :	60
3.1.2. Olgu Dahil Edilme Kriterleri :	60
3.1.3. Olgu Dışlama Kriterleri :	61
3.1.4. Kontrol Grubu Seçme Kriterleri	61
3.2. Örneklerin Hazırlanması ve Ölçümler :	61
3.2.1. Kullanılan Cihazlar:	62
3.2.2. Total Antioksidan Seviye (TAS) :	62
3.2.3. Total Oksidan Seviye (TOS) :	63
3.2.4. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) :	63
3.2.5. Paraoksonaz Aktivitesinin Ölçümü	63
3.2.6. Arelesteraz Aktivitesinin	64
3.2.7. İstatistiksel Analiz :	64
4. BULGULAR	65
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇ	78
7. KAYNAKLAR	79

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İskemik inme	4
Şekil 2. İskemik inme sonrası reseptörlerin eksitotoksiteye neden olan rolleri	12
Şekil 3. Eritrosit	22
Şekil 4. Lipid hidroperoksit oluşumu	34
Şekil 5. Serbest radikallerin hücre ölümüne yol açan mekanizmaları	35
Şekil 6. Antioksidan mekanizması	37
Şekil 7. Oksidatif stress indeksi	45
Şekil 8. Paraoksanaz enziminin üç boyutlu görünümü	47
Şekil 9. Paraoksanazın yapısı	48
Şekil 10. Parlak nöron hücresi	52
Şekil 11. Oksidatif stresten önce ve sonraki nöron hücresinin görünümü	54
Şekil 12. İnme ve kontrol grubunda TOS düzeyleri	65
Şekil 13. İnme ve kontrol grubunda TAS düzeyleri	66
Şekil 14. İnme ve kontrol grubunda OSI düzeyleri	67
Şekil 15. İnme ve kontrol grubunda PON1 düzeyleri	68
Şekil 16. İnme ve kontrol grubunda ARES düzeyleri	69

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Sık karşılaşılan radikaller,simgeler ve kimlikleri	28
Tablo 2. Serbest radikal artışı içerdiği düşünölen fizyolojik ve klinik durumlar	36
Tablo 3. Kontrol ve inme gruplarında TAS,TOS OSI değeri PON1 ve ARES aktiviteleri ve bunlar karşılaştırılması	62
Tablo 4. Kontrol ve inme gruplarında Eritrosit ve Trombosit indeksleri ile bunların karşılaştırılması	63
Tablo 5. Kontrol ve inme gruplarında Eritrosit ve Trombosit indeksleri ile bunların karşılaştırılması	64

KISALTMALAR ve SİMGELER

AVM	: Arteriovenöz malformasyonlar
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BMI	: Vücut kitle indeksi
ATP	: Adenozin Trifosfat
NA	: Sodyum
K	: Potasyum
CA	: Kalsiyum
DNA	: Deoksiribonükleik asit
TACI	: Total Anterior Sirkülasyon Infarktları
PACI	: Parsiyel Anterior Sirkülasyon Infarktları
POCI	: Posterior Sirkülasyon Infarktları
LACI	: Lakuner Infarktları
ADP	: Adenodifosfat
RBC	: Eritrosit sayısı
HGB	: hemoglobin miktarı
HCT	: hematokrit
MCV	: ortalama eritrosit hacmi
MHC	: ortalama eritrosit hemoglobini
MCHC	: ortalama eritrosit hemoglobin yoğunluğu
RDW	: eritrosit dağılım genişliği:
PLT	: Platelet
MPV	: ortalama trombosit hacmi
PCT	: trombokrit
PDW	: trombosit dağılım genişliği
ROS	: Reaktif oksijen türleri
NO	: Nitrik oksit
SOD	: Süperoksit Dismutaz
CAT	: Katalaz
GPx	: Glutatyon Peroksidaz

GR	: Glutasyon Redüktaz
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GSH	: Glutasyon
GST	: Glutasyon Transferaz
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HO₂	: Perhidroksil Radikali
HOCl	: Hipoklorid
MDA	: Malonildialdehit
O₂⁻	: Süperoksit
OH⁻	: Hidroksil Radikali
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
RCOO	: Organik Peroksit Radikali
RO	: Alfoksil Radikali
ROO	: Peroksil Radikali
GSSG	: Okside Glutasyon
MLT	: Melatonin
TAS	: Toplam Antioksidan Seviye
TOS	: Toplam Oksidan Seviye
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
PON1	: Paraoksanaz
ARE	: Arelesteras
KC	: Karaciğer
HDL	: High Density Lipoprotein
LDL	: Low density lipoprotein
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik Asit

AKUT İSKEMİK İNME HASTALARINDA TOTAL OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN STATÜ İLE ERİTROSİT VE TROMBOSİT İNDEKSLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Gül Şahika GÖKDEMİR

Fizyoloji Yüksek Lisans Tezi

ÖZET

Giriş: İnme, mortalite ve morbiditeye neden olan önemli serebrovasküler hastalıklardan biridir. İskemik inme sürecinde antioksidan savunma yetersiz kalabilir; serbest oksijen radikalleri artarak kan beyin bariyerini yıkabilir. Bu hasar, beyin kan akımının bozulmasına, beyin ödemine ve inflamatuvar yanıtın oluşmasına neden olabilir. Bu çalışmada amaç, iskemik inmeli hastalarda oksidan ve antioksidan statü ile oksidatif stres, eritrosit ve trombosit indeksi değerlerini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Çalışma, Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servisine gelen 51 akut iskemik inmeli hasta ile 49 sağlıklı kontrolden alınan kan örnekleri üzerinde yürütüldü. Hasta grubunun yaş ortalaması 68.37 ± 12.72 yıl, kontrol grubunun ise 65.04 ± 10.79 yıl olarak hesaplandı. Alınan plazma örneklerinde total antioksidan statü (TAS), total oksidan statü (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) değerleri ile paraoksanaz (PON1) ve aril esteraz (ARES) enzim aktiviteleri; tam kan örneklerinde eritrosit sayısı (RBC), hematokrit değeri (HCT%), ortalama eritrosit hacmi (MCV), hemoglobin miktarı (HGB), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin yoğunluğu (MCHC), eritrosit dağılım genişliği (RDW), trombosit sayısı (PLT), trombotkrit (PCT), ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit dağılım genişliği (PDW) değerleri ölçüldü. Çalışmada elde edilen ham veriler SPSS programı ile analiz edildi.

Bulgular: TAS, TOS ve OSI değerleri ile PON1 ve ARES aktiviteleri bakımından kontrol grubu ile inme grubu arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılıklar (sırası ile $P < 0.04$, $P < 0.001$ ve $P < 0.007$, $P < 0.04$ ve $P < 0.05$) bulunduğu saptandı. Ayrıca inme ve kontrol gruplarının MCV, RDW ve MPV değerleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak önemli (sırası ile $P < 0.04$, $P < 0.02$ ve $P < 0.007$) düzeylerde farklılıklar olduğu; ancak aynı

grupların RBC, HCT%, HGB, MCH, MCHC, PLT, PCT ve PDW değerleri arasında önemli bir farklılık bulunmadığı (P>0.05) gözlemlendi.

Sonuç: İskemik inmeli hastalarda TAS değerlerinin istatistiksel olarak önemli düzeyde azaldığı, TOS ve OSI değerleri ile MCV, RDW ve MPV değerlerinin anlamlı düzeyde arttığı belirlendi. Ayrıca, inme hastalarında PON1 ve ARES aktivitelerinin azaldığı gözlemlendi. Bu sonuçlara göre, total antioksidan savunmanın azalması, oksidatif stresin artması ile MCV, RDW ve MPV değerlerinin artması akut iskemik için önemli risk faktörleri olabilir. Yinede, inme hastalarında oksidatif stres, oksidan-antioksidan statü, eritrosit ve trombosit indekslerini değerlendirebilmek için daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut iskemik inme, oksidatif stres, oksidan ve antioksidan statü, paroksonaz, arilesteraz, eritrosit ve trombosit indeksleri.

INVESTIGATION OF TOTAL OXIDANT AND ANTIOXIDANT STATUS, ERYTHROCYTE AND PLATELET INDICES IN ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS

Gül Şahika GÖKDEMİR

Master Thesis, Department of Physiology

ABSTRACT

Introduction: Stroke is one of the important cerebrovascular diseases lead to morbidity and mortality. Antioxidant defense may be insufficiency in the process of ischemic stroke and free oxygen radicals increase and these free radicals may damage the blood-brain barrier. This damage may lead to deterioration of cerebral blood flow, cerebral edema and inflammatory response. The aim of this study is to investigate the values of oxidant and antioxidant status, oxidative stress index, erythrocyte and platelet indices in patients with ischemic stroke.

Material and Methods: Fifty-one acute ischemic stroke patients and forty nine healthy control subjects in Harran University, Hospital Emergency Service were included to the study. While mean age of stroke group was 68.37 ± 12.72 years, the controls were 65.04 ± 10.79 years. The values of total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS) and oxidative stress index (OSI); the activities of paraoxonase (PON1) and arylesterase (ARES) enzymes in all plasma samples were measured by automated analyser. The counts of erythrocyte (RBC), haemoglobin concentration (HGB), haematocrit-values (HCT%) erythrocyte indices such as mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), red cell distribution width (RDW); platelet counts (PLT), platelet indices such as mean platelet volume (MPV), plateletcrit (PCT) and platelet

distribution width (PDW) in whole blood were determined by automatic cell counter. The inexperience data obtained from this study were analysed using SPSS software.

Results: The differences among the values of TAS, TOS, OSI and the activities of PON1 and ARES enzymes of the control and ischemic stroke groups were statistically significant ($P < 0.04$, $P < 0.001$ ve $P < 0.007$, $P < 0.04$ ve $P < 0.05$, respectively). In addition, there were significantly differences ($P < 0.04$, $P < 0.02$ ve $P < 0.007$, respectively) between the values of MCV, RDW and MPV of the same groups. On the other hand, the differences between the values of RBC, HCT, HGB, MCH, MCHC, PLT, PCT and PDW of the two groups were not significantly ($P > 0.05$).

Conclusion: While the values of TAS and the activities of PON1 and ARES enzymes in ischemic stroke patients were significantly decreased, the levels of TOS, OSI, MCV, RDW and MPV were statistically increased in ischemic stroke group. Based upon these results, the decreasing of total antioxidant defense, the increasing of oxidative stress and the values of MCV, RDW and MPV may be an important risk factors for ischemic stroke. However, further studies are necessary in order to evaluate the oxidative stress, oxidant- antioxidant status, RBC and PLT-indices in stroke patients.

Key words: Acute ischemic stroke, oksidative stres, oxidant and antioxidant status, paraoxonase, arylesterase , erythrocyte and platelet indices.

1.GİRİŞ

Tıptaki tüm gelişmelere rağmen günümüzde kardiyovasküler hastalıklar ve kanserden sonra, dünyada en yüksek üçüncü ölüm nedeni olan iskemik inme, tedavi maliyetinin ve iş gücü kaybının yüksek olması nedeniyle önemlidir ve dünyada yaşlı populasyonunun yükselmesi ve stres artışı nedeniyle giderek daha fazla önem kazanmaktadır. İnme serebral bir damarın tıkanması ya da yırtılması sonucu beyin parenkiminde kanama ile gelişen bir sendrom olarak tanımlanabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü inmeyi, “hızla gelişen fokal, bazen global serebral işlev kaybı ile oluşan, vasküler orjin dışında açık bir neden saptanamayan, ya 24 saatten uzun sürebilen ya da ölüm ile sonuçlanabilen klinik semptomlar veya bulgulardır” şeklinde tanımlamaktadır. Bu tanım çerçevesinde serebral infarkt, primer intraserebral hemoraji, intraventriküler hemoraji ve subaraknoid kanamaların çoğu inme kapsamına girmektedir (1).

Serebral inme, insanlarda sakatlığa yol açan hastalıklar arasında ilk sırada yer alan önemli bir sağlık sorunudur. Serbest radikaller ve oksidatif stres ateroskleroz, inme, kanser, Alzheimer gibi nöron hasarı hastalıklarının patogeneğinde önemli rol oynarlar. İskemik inme fizyopatolojisinde önemli yeri olan serbest radikaller ile lipid peroksidasyonu, eksitotoksite ve kalsiyum artışı mekanizmalarının aydınlatılması inme tedavisinin önemli hedefleri arasındadır(2,3). Bu mekanizmalar birbirleriyle karmaşık bir ilişki içindedir ve apoptoz (programlanmış hücre ölümü), nekroz gibi hücre ölüm mekanizmalarını tetikleyebilirler. Beyin yüksek oksidatif mekanizma ve yoğun glutamaterjik sinaptik aktivite nedeniyle diğer dokulara göre özellikle eksitotoksiteye ve serbest radikal hasarına oldukça duyarlıdır(2,3,4,5). Damar endoteli ya da diğer hücre membran fosfolipidlerinin peroksidasyonu, intrinsik antioksidan savunma sistemi yetersizliği veya metabolik süreç için gerekli antioksidanlar tam olarak sağlanamadığı zaman hücre içi serbest radikaller artmaktadır. Başka bir ifade ile hücredeki denge oksidanlar lehine bozulduğu zaman oksidatif stres oluşmaktadır(6). Biyolojik olarak önemli radikaller arasında bulunan serbest oksijen

radikalleri kan beyin bariyerini yıkararak beyin ödemine, iskemik bölgeye inflamatuvar hücrelerin girmesine ve kan akımının bozulmasına neden olabilirler (5).

Antioksidanlar ve oksidatif stres ile iskemik inme arasındaki ilişkiler konusunda henüz tam bir görüş birliği oluşturulamadığından yapılan çalışmalar güncelliğini sürdürmektedir. Ortalama trombosit hacmi hemostatik önemi olan fizyolojik bir değişkendir(7). Büyük hacimli trombositler daha reaktifirler, daha fazla protrombotik faktör üretirler ve daha kolay kümelenirler. Büyük trombositler küçük trombositlere göre daha yoğun granüller içerirler ve daha fazla serotonin ve β -tromboglobulin salgırlarlar(8,9). Akut miyokard infarktusu, akut serebral iskemi ve geçici iskemik ataklarda trombosit hacminde artış olduğu bildirilmiştir. Ortalama trombosit hacmindeki artışın, miyokard infarktüsünden sonra tekrarlayan vasküler olaylar ve ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (10). Bu değerlendirmeler, trombositlerin vasküler hastalıkların patogenezinde önemli rol oynayabildiğini işaret etmektedir.

Bu çalışma, serebrovasküler bir hastalık olan iskemik inme ile TAS, TOS, oksidatif stres indeksi (OSI), paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktivite düzeyleri, eritrosit ve trombosit indeksi değerleri ile arasındaki ilişkileri araştırmak amacı ile yapıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.İnme

2.1.1.Tanım

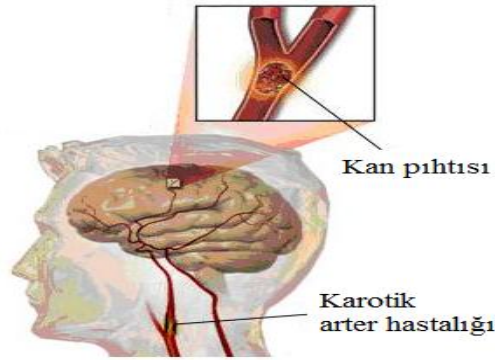
İnme; aynı zamanda ‘serebrovasküler aksedan’ veya ‘beyin atağı’ olarak da bilinen, bir serebral damarın tıkanması (aterotrombotik veya embolik) sonucu bir infarkt ve anormal bir damarın (anevrizma, AVM) yırtılması veya beyin parenkiminde arteriyel yırtılma sonucu spontan kanama ile gelişen bir sendromdur (1). Dünya Sağlık Organizasyonu kriterlerine göre inme “ hızla gelişen serebral işlevlerin fokal, bazen global kaybına bağlı klinik semptom ve/veya bulgulardır ve semptomlar 24 saatten uzun sürer yada ölüm gelişir; vasküler orjin dışında açık bir neden saptanmaz” şeklinde tanımlanmıştır (12). Bu tanımla serebral infarkt, primer intraserebral hemoraji, intraventriküler hemoraji ve subaraknoid kanamaların çoğu inme kapsamına girer. Subdural ve epidural kanama ya da enfeksiyon, tümör gibi nedenlere bağlı kanama ve infarktlar inme kapsamına dahil edilmemiştir. Sonuç olarak inme, sonuçları, insidans oranları ve risk profilleri farklı olan, değişik yaklaşım gerektiren birbirinden ayrı klinik alt tiplerin bir karışımıdır (1).

2.1.2 İnme İnsidansı

İnme, ABD’de kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü sıradaki ölüm nedenidir. Sakatlığa yol açan hastalıklar arasında ise birinci sırada yer alır. İnsidans belirli bir zaman periyodunda bir popülasyonda ortaya çıkan yeni inme olgularını ifade eder. İnsidans araştırılırken ideal kriterler belirlenmelidir. Malgrem ve arkadaşları tarafından belirlenen kriterler şunlardır; inmenin tanımı iyi yapılmalı, popülasyonun tümü araştırılmalı, inmenin kayıtları iyi tutulmalı, ilk atak olanlar seçilmeli ve yaşlara göre incelenmelidir (1). Yapılan çalışmalarda yaşlara göre yıllık inme insidansı; her 1000 kişide olmak üzere 55-64 yaşlarda

1.7-3.6. 65-74 yaşlarda 4.9-8.9. 75 yaş üzeri 13.5-17.9'dur (13). Erkeklerde 55-64 yaş arasında inme insidansı kadınlara göre 2-3 kat fazla iken ileri yaşlarda bu fark azalmaktadır. Kış aylarında inmenin arttığı görülmektedir (14). Tüm olguların %3-5'ini oluşturdukları için, 45 yaş öncesi inme insidansını tahmin etmek zordur. Nencini ve arkadaşları 15 - 45 yaş arası inme insidansını 1/10000 olarak bildirmişlerdir (15).

İskemik inme, genellikle pıhtının serebral arteri tıkanması (Şekil 1) sonucu beyne yeterli oksijenin ulaşamaması sonuca oluşur (16).



Şekil 1. İskemik inme (16).

2.1.3. İnme Prevalansı

Belirli bir zamanda bir popülasyondaki eski ve yeni olgu sayısının risk altındaki nüfusa bölünmesiyle elde edilen orandır. Bu oran inme insidansına ve yaşayabilen hastalara bağlı olarak yaşla birlikte artmaktadır. İnmenin coğrafi dağılımı incelendiğinde Japonya'da yüksek, Libya'da düşük insidans bulunmuştur. Siyah ırkta inme insidansı beyaz ırktan yüksek bulunmuştur (17). Batı ülkelerinde inme prevalansı 8/1000, Japonya'da 20/1000 dir (13,18). Son 10 yılda yapılan çalışmalarda batı ülkelerinde inmeye bağlı ölüm oranının azaldığı ifade edilmektedir. İnmeye bağlı ölümlerin azalması ortalama yaşam süresinin uzamasına ve inme insidansının azalmasına bağlıdır (19). Bogousslavsky ve arkadaşlarının 1988 yılında yaptıkları çalışmada, tüm inmelerin %89'u iskemiktir; bununda %42'sini aterosklerotik nedenli inme ile oluşturmaktadır (20). Ülkemizde ise bu konuda yapılmış sağlıklı bir çalışma yoktur (21). Sadece Ege Üniversitesince yapılan çalışmada tüm inmelerin %77'si iskemiktir, bununda %37'si ateroskleroza bağlı inmelere dir. İskemik inmelerde ortalama yaş 63 ± 12 dir.

Genel popülasyon da yapılan çalışmalarda, iskemik inmeler tüm inmelerin % 80-90'ını oluşturmaktadır. İskemik inmelerde aterosklerozun rolü %27-43 arasında değişmektedir. Laküner infarkların sıklığı %13-20 arasında değişmektedir. Kardiyak kökenli inmelerin sıklığı % 22-33 arasındadır (22).

2.1.4. İnme Epidemiyolojisi

İnme önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Ölümle sonuçlanan hastalıklar arasında inmeye bağlı ölümler halen ilk sıralarda yer almaktadırlar. Batı toplumlarındaki epidemiyolojik veriler toplumların %0.2'sinin her yıl inme geçirdiğini göstermektedir. Bunların üçte biri ertesi yıl ölmekte, üçte biri özürlü kalmakta, üçte biri kısmen iyileşmektedir. Toplam olarak her yıl 666/milyon kişi inmeden dolayı ölmektedir. Bu ölüm oranı inmeyi dünyada üçüncü ana ölüm nedeni yapmaktadır. Ayrıca yaşayan 1300/milyon kişi de inmeden dolayı değişik derecelerde sakat kalmaktadır. Bu oran da inmeyi en fazla sakatlığa ve bağımlılığa yol açan hastalık yapmaktadır (23). Geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarda inmeden ilk 28 günde ölüm oranı yaklaşık %30 saptanmıştır (24). İlk 28 günlük mortalite altta yatan inme etyolojisine, akut inmeyi izleyen 180 günlük mortalite en sık komormid hastalıklara bağlıdır. Yaşa özel mortalite oranları 45 yaşından sonra artar ve her beş yılda bir ikiye katlanır. Son dekatlarda birçok Avrupa ülkesi, Kuzey Amerika ve Japonya'da ölüm oranlarında azalma eğilimi vardır. Bunların yanı sıra inmeden sağkalım üzerine etnik farklılıkların olduğu da ileri sürülmüştür (25).

2.1.5. İnmede Risk Faktörleri

Bir hastalığın oluşmasında yatkınlık yaratan etkenler risk faktörü olarak tanımlanır. İnme risk faktörleri; inmenin subtipi, risk faktörünün değiştirilebilirliği ve inme ile ilişkisinin bilimsel kesinliği dikkate alınarak sınıflanabilir.

2.1.5.1. İskemik İnme Risk Faktörleri

2.1.5.1.1. İnme ile ilişkisi kesin risk faktörleri

1-Değiştirilemeyen risk faktörleri

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

a) Yaş: Tüm inme tipleri için önemli bir bağımsız risk faktörüdür. 55 yaşından sonraki her dekatta bu risk iki kat artmaktadır (26,27).

b) Cinsiyet: İnme erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmektedir. Ancak 35-44 yaş arası ve ≥ 85 yaşındaki kadınlarda inme insidansı erkeklere göre daha yüksek oranlardadır. Gebelik ve oral kontraseptif kullanımı genç kadınlarda riski artırırken, ileri yaşta ise erkeklerin kardiyovasküler hastalıklar nedeni ile daha erken yaşta ölümü neden olarak gösterilmektedir(27,28,29).

c) Aile Öyküsü: Ailede inme öyküsü olması riski arttırmaktadır (30,31). Aile öyküsünün risk faktörü olmasında benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve bazı genetik özellikler rol oynayabilir. Monozigot ikizlerde inme riski, dizigot ikizlerden 5 kat daha yüksektir. İskemik inmenin genetik komponentlerini araştıran bir çalışmaya göre, aile öyküsü, büyük damar ateroskleroza ve küçük damar hastalığı için anlamlı bir risk faktörüdür (32).

d) Irk: Zencilerde, Çinlilerde ve Japonlarda inme insidansı, beyazlara göre daha yüksektir (33,34).

2. Değiştirilmesi ile inme önlenmesinde değeri kanıtlanmış risk faktörleri

a) Hipertansiyon: Hem serebral infarkt hem de intraserebral hemoraji için en önemli risk faktörüdür (35,36). Hipertansiyon varlığında iskemik inme sıklığı 4 kat artar. İnme insidansı hem sistolik hem diastolik hipertansiyonla artar. Antihipertansif tedavinin inme riskini belirgin şekilde azalttığı yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir. 14 randomize çalışmanın meta-analizinde, diastolik kan basıncında 5-6 mmhg azalmanın inme riskini %42 azalttığı gösterilmiştir(37). Altmış yaş üstü izole sistolik hipertansiyonu olan kişilerde 5 yıl süreyle 2.6 mmhg düşürülmesiyle inme insidansında %36 azalma tespit edilmiştir (38,39).

b) Kalp hastalıkları (Atrial fibrilasyon, infektif endokardit, mitral stenoz, yakın tarihli geniş miyokard infarktüsü) :İskemik inmelerin %20'si kardiak embolizme bağlıdır. Gençlerde en önemli embolijenik kalp hastalıkları, AF ile birlikte veya yalnız olarak görülen mitral stenoz, kapak replasmanı yapılması ve bu hastalarda sık görülen infektif endokardit, tek başına ya da interseptal anevrizma ile birlikte olan patent foramen ovale, kardiak tümörler, mitral regurjitasyon veya AF ile birlikte olan mitral valav prolapsusu, Libman Sack endokarditi, dilate kardiomyopatilerdir. Orta yaş ve üzerinde ise en sık görülen kardioemboli sebebi miyokard infarktüsüdür. İleri yaşta en önemli kardiojenik emboli riski taşıyan hastalık nonvalvuler atrial fibrilasyondur. Atrial fibrilasyon en güçlü ve tedavi edilebilir inme prekursorudur. Kardioembolik inme yaklaşık %50'si AF varlığında ortaya çıkar (40,41).

c) Sigara: Sigara inme riski açısından bağımsız bir risk faktörüdür. İnme riski içmeyenlerle karşılaştırıldığında 6 kat daha fazladır. Sigara içilmesi inme riskini doza bağlı olarak 2 katına çıkarmaktadır (42).

d) Yüksek kan kolesterolü ve lipitler: Serum lipid bozuklukları koroner arter hastalıkları için kanıtlanmış bir risk faktörü olmakla birlikte iskemik inmeyle ilişkisi tartışmalıdır. Son yıllarda yapılan prospektif çalışmalar ve statinlerle yapılan çalışmalar, hiperkolesteroleminin iskemik inme riskini artırdığı şeklinde sonuç vermiştir (43,44).

e) Orak hücreli anemi: Prevalansı düşük olan bu hastalıkta inme riski çok yüksektir. 20 yaşına kadar inme prevalansı %11 dir (45).

f) Geçici iskemik ataklar: TİA geciren hastalarda inme riski ortalama %4'tur. TİA, hem inme hem miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörüdür (46). Son zamanlarda geçirilmiş TİA, iskemik inme için daha yüksek bir risk taşır. Antiplatelet tedavinin inme riskini, TİA geçirmiş hastalarda dahi belirgin olarak düşürdüğü bilinmektedir (47).

g) Asemptomatik karotis stenozu: %50 den fazla asemptomatik karotis stenozu, 65 yaş üzeri erkeklerde %7-10, kadınlarda %5-7 dir. Bu vakalarda yıllık inme riski %1-2 dir (48).

3-Değiştirilmesi ile inme önlenmesinde olası (henüz kanıtlanmamış) yararı olan risk faktörleri

a) Diabetes mellitus: Diabetes mellitus iskemik inme için bağımsız risk faktörüdür. 'UK Prospective Diabetes Study'(UKPDS) ve 'The Diabetes Control and Complication Trial

Research Group' çalışmalarında uzun süre sıkı kan şekeri kontrolü ile izlenen hastaların mikrovasküler komplikasyonlarında azalma gözlenirken inme riskinde bir düşme görülmemiştir (49). Ancak diabetli hastaların yaklaşık %40-60'ında birlikte bulunan hipertansiyonun tedavisi inme riskini %44 azaltmaktadır (50).

b) Hiperhomosisteinemi: Plazma homosistein düzeyinin 16 mikromol/L üzerindeki değerler hiper homosisteinemi olarak kabul edilmektedir. Homosistein konsantrasyonu yaşla artar. Hiperhomosisteinemi aterojenik ve protrombotik etkiye sahiptir. Olgu kontrollü ve prospektif çalışmalarda hiperhomosisteineminin inmeyle ilişkisi ortaya konmuş ve risk faktörü olarak kabul görmüştür (51,52). Bir metaanalize göre homosistein düzeyinde 5 mikromol/L artış, inme riskinin yükselmesine neden olmuştur (53).

c) Sol ventrikul hipertrofisi (EKG ile)

2.1.5.1.2. İnme ile ilişkisi kesin olmayan risk faktörleri

a) Kalp hastalıkları: Kardiyomyopati, segmental hareket bozuklukları, nonbakteriyel endokardit, mitral anuler kalsifikasyon, mitral valv prolapsusu, spontan ekografik kontrast, aort stenozu, patent foramen ovale, atrial septal anevrizma yer almaktadır (54).

b) Oral kontraseptif kullanımı: Oral kontraseptiflerin inme riski, içeriklerindeki estradiol miktarı ile ilişkili olup, 50 mikrogramdan fazla estradiol içeren ilk jenerasyon ilaçlarda bu risk yüksektir. Son zamanlarda kullanılan düşük estradiollu ve kombine preparatlarla yapılan çalışmalarda ise iskemik ve hemorajik inme riskinde hafif artış gözlenmiştir (55).

c) Alkol kullanımı: Kronik alkolizm ve aşırı miktarda alkol alımı inme için risk faktörüdür (56). İlimli alkol tüketiminin HDL kolesterol artışı, trombosit agregasyonunda azalma, fibrinojen azalması gibi mekanizmalarla iskemik inme riskini azalttığı öne sürülmektedir (57).

d) Zararlı madde kullanımı: İnmeyle en çok ilişki kurulan madde kokaindir (58). Diğer ilişkili olabilecek maddeler eroin, amfetaminler ve marihuanna gibi maddelerdir(59).

e) Fizik inaktivite: Orta ve yüksek düzeyde fiziksel aktivitenin inme riskini azalttığına yönelik kanıtlar ortaya konmuştur (60,61).

f) Obezite: Kilo durumunun geleneksel sınıflaması vücut kitle indeksine (BMI) göre tanımlanmaktadır. (BMI=vücut ağırlığı (kilo)/[boy (m)]². BMI'si 25-29.9 kg/m²'nin üstünde ise şişman, BMI≥30kg/m²'nin üstünde olanlar ise obez olarak sınıflandırılır(62). Son dönemlerde abdominal obezite kavramı önem kazanmaktadır. Burada ya bel-kalça oranı ya da bel çevresi ölçümü kullanılmaktadır. Erkeklerde bel çevresi >102cm (40 inç), kadınlarda >88 cm (35 inç)'in üzerinde olması abdominal obezite olarak kabul edilmektedir. Geniş çaplı prospektif çalışmalarda artmış kilo ve abdominal yağ dokusu inme riskinde artmaya yol açmaktadır(63) .

g) Yüksek hematokrit

h) Diyet: Diyetteki yağ miktarı, çeşidi ve balık tüketimi ile koroner arter hastalıkları arasında ilişki bulunmakla birlikte, inmeyle ilişkileri çelişkilidir (64).

i) Hiperinsulinemi ve insulin rezistansı

j) Stres

k) Migren: Migren, bir çalışmada 40 yaş üzerindeki erkeklerde inme için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur, ancak diğer çalışmalar bunu doğrulamamıştır (65). Migren ile inme ilişkisi özellikle genç kadınlarda olup, auralı migren öyküsü olanlarda gösterilmiştir(66,67)

l) Uyku apnesi: Epidemiyolojik çalışmalar horlamanın hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, obezite ve yaştan bağımsız olarak iskemik inme için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. 10 yıllık takibi içeren bir çalışmada obstrüktif uyku apnesi hipopnesi bulunan erkeklerde fatal-nonfatal kardiyovasküler olay riskinde artış görülmüştür(68).

m) Hiperkoagulabilite: Protein C ve S eksikliği. APC rezistansı (69,70), Antitrombin III eksikliği (71) ve protrombin 20210 mutasyonu, yüksek Tpa (72) daha çok venöz tromboza yol açmakla beraber (73) iskemik inmeyle de ilişkilidirler. Antifosfolipid antikorları da özellikle gençlerde rekurren inmelerden sorumlu tutulmaktadır (74).

n) inflamasyon: İskemik inmenin en önemli nedeni aterosklerozdur. Aterosklerozun belirgin olduğu bölgelerde ve aterom plağının gelişimi süresince, çeşitli uyarılar karşısında endotel hücrelerinden; P-selektin, E-selektin, intrasellüler adezyon molekülü (ICAM-1) ve

vasküler hücre adezyon molekülü(VCAM-1) eksprese olur. Bunlar lökosit adezyonunu başlatırlar. Monositler ve T-hücreleri, eksprese olan adezyon moleküllerine bağlanarak, damar hasarını arttıracak sitokinleri ve proteolitik enzimleri sekrete ederler. Bu şekilde aterosklerotik plağın fibroz kapsülünde degradasyon meydana gelir ve plak rüptürü gerçekleşir. Aterosklerotik karotis plaklarında chlamydia pneumoniae adlı bakterinin bulunması plak destabilizasyonunda enfeksiyonun rolünü göstermektedir (75).

o) Fibrinojen: İki prospektif çalışmada erkeklerde artmış fibrinojen düzeyleri ile inme arasında ilişki gösterilmiş, ancak kadınlarda istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (76,77).

ö) Subklinik hastalıklar:

p) Sosyoekonomik özellikler:

r) Mevsim ve iklim:

2.1.5.2. İntraserebral Hemoraji İçin Risk Faktörleri

Yaş, en önemli risk faktörüdür. İleri yaşla birlikte insidans gittikçe artış gösterir. Erkekler ve siyah ırkta daha fazladır (78). Hipertansiyon, en güçlü değiştirilebilir risk faktörüdür. Kanama riski, sistolik kan basıncının artışıyla birlikte artar (79). Diğer değiştirilebilir risk faktörleri geçirilmiş inme, aşırı alkol kullanımı, kokain, antikoagulan ve trombolitik tedavidir (78). Yaşlılarda amiloid anjiopati, rekurren hemorajilere neden olan bir risk faktörüdür. Olası diğer risk faktörleri de çok düşük serum kolesterol düzeyleri ve sigaradır (78,79,80).

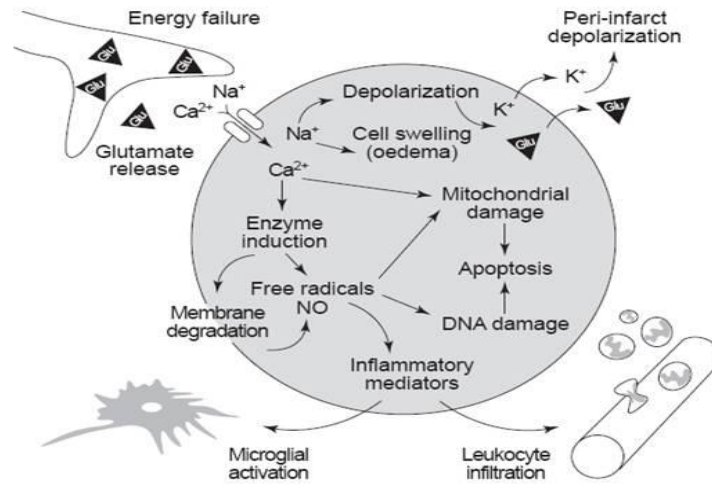
2.1.6. İskemik İnmenin Fizyopatolojisi

Beyin, gerekli sabit oksijen ve glikozu, kardiyak debinin % 15'ni oluşturan ve dakikada 800 ml kadar olan kan akımından karşılar. Bu değerlere karşılık gelen beyin kan akımı ihtiyacı 100 gram beyin için dakikada 40-60 ml'dir (81). Serebral kan akımı serebral perfüzyon basıncının serebrovasküler rezistansa oranı ile belirlenir. Serebral perfüzyon basıncı ise kanı serebral sirkülasyona yollayan arteriyel basınçla geri dönen venöz basınç arasındaki farktan elde edilir (21). Fizyolojik şartların korunduğu durumda beyin kan akımı

sistemik kan basıncı değişikliklerinden etkilenmez. Sistemik ortalama arter basıncı 60 ile 160 mmHg değerleri arasında kaldığı sürece beyin kan akımının sabit kalmasını sağlayan mekanizma otonöregülasyon olarak adlandırılır. Otonöregülasyon başlıca prekapiller damarlardaki direnç değişikliği ile sağlanır (81). İnsanda beyin kan akımı 10-20 ml/dak/100gr olduğunda iskemik penumbra oluşur (21). İskemik penumbra, serebral arter tıkanıklığında infarktın geliştiği ağır iskemik çekirdeği çevreleyen kolleteral dolaşımın sağladığı rezidüel serebral kan akımı nedeni ile akut hücre nekrozunun görülmediği bir bölgedir (82). Beyin kan akımı tekrar sağlandığında potansiyel olarak kurtarılabilen öne sürülmektedir (83). Bu durumda iskemik dokunun enerji ihtiyacı alt düzeydedir. Böylelikle bir süre için de olsa hücre bütünlüğünü korur. İskemi süresi uzarsa hücre ölümü başlar. Beyin kan akımı 10 ml/dak/100gr ve altında olduğunda ise hücre harabiyeti başlar (81). Beyin kan akımının tamamen durması, saniyeler içinde nöronal elektriksel aktivitenin kesilmesine ve birkaç dakika içinde enerji halinin ve kan homeostazının bozulmasına yol açar. Böylece yüksek enerji fosfatları tükenir ve membran iyon pompası iflas eder, potasyum (K) hücre dışına çıkar, sodyum (Na), kalsiyum klorür ve su hücre içine girerek membran depolarizasyonu oluşur. Enerji tüketimi Na, K transport sisteminin iflası, elektriksel sessizlik, reversibl olduklarından irreversibl yıkım oluşmayabilir. ATP'nin kaybolmasını tam iskemide dahi beyin hücreleri bir saat kadar tolere edebilir. İskemik hücrede ATP anaerobik olarak zayıf olan glukoz ve glikojen depolarından yeterli miktarda üretilmez. Karbonhidrat depolarının oranına göre, laktat ve hidrojen iyonları birikmeye başlar. Hidrojen iyonları, demire bağlı olan serbest radikallerin oluşumunu başlatır ve astroglial zedelenmeyi artırır. Bu arada iyon pompasının bozulması intrasellüler ve ekstrasellüler iyonlar arasındaki dengenin bozulmasına yol açmaktadır (anoksik depolarizasyon). Anoksik depolarizasyon sonucunda K hücre dışına, Na, Klor ve Kalsiyum iyonları hücre içine girer ve bunlara eksitator aminoasitlerin (glutamat, aspartat) toksik oranlarda salınması eşlik eder. İskemik nöronda kalsiyumun hücre içine girmesi zedelenmeyi artırır. Özellikle ATP'nin kalmaması, bol miktarda kalsiyumun hücre içine girmesine ve intrasellüler bölümlerden salınmasına neden olur. Kalsiyum fosfolipazı aktive ederek membrana bağlı gliserofosfolipidlerin serbest yağ asitlerine hidrolizine ve sonuçta da diğer membran lipidlerinin serbest radikal peroksidasyonuna neden olur. Ayrıca kalsiyum, proteaz enzimlerinin aktivasyonuna neden olarak proteinlerin lizisine ve nitrik oksit sentetazın aktivasyonu ile serbest radikallerin çıkmasına neden olur. Tüm bunların sonucunda da irreversibl hücre hasarı meydana gelir (21). Arterin tıkanmasına bağlı önce sitotoksik ödem ve

sonra vazojenik ödem oluşur (iskemik beyin ödemi). Sitotoksik ödem akut iskemiden dakikalar ve saatler sonra gelişir ve reversibl olabilir. İskemik ödem inmeden 24-72 saat sonra giderek artar ve beş gün dolayında maksimuma varır. Böylece inmelerde ödem ve intrakranial herniasyonlar açısından, antiödem sağaltım akut olarak gereklidir. İlk beş gün içinde uygulanmalıdır (21).

Global veya fokal iskemi sonrası parenkimal dokunun hasarı iskemi sırasındaki kan miktarına ve iskeminin süresine bağlıdır. İskemiye uğrayan doku belirli bir süre sonra reperfüze olduğunda, dokular normal fonksiyonlarına dönebilir. Ancak, hasarlanmış dokuyla kan karşı karşıya geldiğinde yeni hasarlar veya infarkt gelişebilir, kan akımı normalleşmesi sırasında oluşan hasarlanmaya ‘reperfüzyon hasarı veya injury’ denir (84).



Şekil 2: İskemik inme sonrası glutamat reseptörlerinin eksitotoksisiteye neden olan rolleri (85).

2.1.7. İnme Sınıflandırılması

Tüm inmeler lezyon patolojisine göre iskemik inmeler ve hemorajik inmeler olmak üzere iki gruba ayrılır. İskemik inmeler tüm inmelerin %80'ini, hemorajik inmeler de %20'sini oluşturur (86,87).

Hemorajik inmeler: Hemorajik inmeler, subaraknoid hemoraji veya intraserebral (intraparankimal) hemoraji sonucunda gelişir. Subaraknoid hemoraji beyni çevreleyen zarlar ve beyin-omurilik sıvısına olan bir kanama şeklindedir (88).

İskemik İnmeler: İskemik inmeler, kan akımı bozulan damar ve bunun suladığı beyin bölgesinin fonksiyonuna bağlı olarak farklı nörolojik sendromlarla kendini gösterir. Temel nörolojik bulgular değerlendirilerek infarkt yeri ve genişliğini yansıtan infarkt subtiplerinin belirlenmesi ve dolayısıyla prognoz tahmin edilmesi mümkündür.

2.1.7.1.Bamford Sınıflandırması

Bamford ve arkadaşları tarafından 1991’de geliştirilen sınıflama bu temele dayanarak yapılmıştır (89). Etiyolojiye yer vermeyen bu sınıflama ile iskemik inmeler 4 subtipe ayrılır(89):

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

1.TACI (Total Anterior Sirkülasyon İnfarktları): Akut gelişen hemiparezi (duyu kusuru ile birlikte veya değil), yeni gelişen kortikal defisit (örneğin afazi, ihmal) ve homonim hemianopsi bulgularının tümünün bir arada olduğu bir tabloyu ifade eder. A. serebri media’nın büyük bir bölümünü kapsayan bir infarkta işaret eder. Bilinç bozukluğu nedeniyle yeterince test edilemeyen bir bulgu var kabul edilir. Böylesine geniş bir infarkt a. serebri media’nın proksimal okluzyonu ya da a. karotis interna okluzyonu sonucu gelişir (89).

2. PACI (Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktları): Daha sınırlı bir tablo olan bu sendrom TACI sendromunun komponentlerinden yalnız ikisi varsa (afazi ve sağ hemiparezi, ihmal ve sol hemiparezi gibi); ya da motor/duysal bulguların bir vücut parçasında sınırlı kalması (monoparezi gibi) veya yeni gelişmiş izole kortikal disfonksiyon bulgusu (izole afazi gibi) kliniği ile tanınır. Genellikle a. serebri media dallarından biri, nadiren de anterior serebral arter tıkanması sorumludur (89).

3. LACI (Laküner İnfarktlar): Kortikal bulgular ve hemianopsinin olmadığı; motor ve/veya duysal bulguların yüz, kol ve bacağın hepsini ya da en azından ikisini içeren

durumlardır. Penetran arterlerin birinin tıkanıklığına bağlı küçük, derin infarktlara işaret eder (89).

4. POCI (Posterior Sirkülasyon İnfarktları): Vertebrobaziler sistemin suladığı oksipital loblar, beyin sapı ve serebellum tutulumuna bağlı olarak hemianopsi, beyin sapı bulguları ve serebellar bulguların değişik kombinasyonlarının görülmesiyle tanınırlar. Vertebrobaziler sistemi oluşturan arterlerin okluzyonuna işaret ederler (89).

2.1.7.2. TOAST sınıflandırması:

1993 yılında TOAST “Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment” çalışmasında kullanılan sınıflandırma ise, klinik bulguların yanı sıra etyolojiye de yer verilmiştir (89).

1. Geniş arter ateroskerozu (tromboz veya emboli).
2. Kardiyembolizm.
3. Küçük damar oklüzyonu (lakün).
4. Diğer belirlenen nedenlere bağlı iskemik inme.
5. Nedeni belirlenemeyen iskemik inme.

1. Aterotrombotik İnfarktlar: Değişik çalışmaların sonuçlarına göre serebral infarktların yaklaşık %30'undan sorumludur. Bu infarktlar intrakraniyal ya da ekstrakraniyal büyük ve orta boy arterlerin belirli bölgelerinin aterosklerotik lezyonları sonucu oluşur. İnfarktlar iki yolla gelişir. Birincisi bu lezyonlar damarlarda stenoz, oklüzyon ve hemodinamik mekanizmalarla (ki distal sınır alanlarda (Watershed area) infarktlara yol açar) infarktlara yol açabilir(90).Hemodinamik mekanizmada proksimal arterlerin %70-80 ve üzeri darlıkları sözkonusudur. İkincisi de arterlerden distal arterlere embolizasyon sonucu infarkt gelişebilir (91,92,93).

2. Kardiyembolik İnfarktlar: İskemik inmelerin yaklaşık %25-30'u serebral embolizme bağlıdır. Dolaşımda herhangi bir yerden kaynaklansa da esas emboli kaynağı kalptir. Embolinin tümü veya bir kısmı dolaşım içinde ilerleyerek daha küçük çaplı bir arteri tıkar; böylece daha öteye kan geçişi engellenerek belirli bir alan beslenemez ve infarkt tablosu

oluşur. Kardioembolik infarkt tanısı emboli kaynağının gösterilmesi ve diğer inme nedenlerinin dışlanması ile konur. En sık emboli nedeni olan kalp hastalıkları atrial fibrilasyon, miyokard infarktusu, kalp kapak hastalıkları ve trombüstür (78). TOAST sınıflamasında potansiyel kardioemboli kaynakları yüksek risk grubu ve orta risk grubu olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Bu hastalıklarda %2 ile %35 arasında değişen oranlarda serebral emboli görüldüğü belirtilmektedir (94,95,96).

3. Laküner İnfarktlar: Tüm iskemik inmelerin %20-25'inden sorumludur. Laküner infarktlar büyük serebral arterlerin derin delici dallarının tıkanması sonucu beyin derin bölümlerinde veya beyin sapında oluşan küçük infarktlardır. Büyük çoğunluğu bazal ganglionlar, kapsula interna veya ponsa görülür (22). Lakünler asemptomatik olabildiği gibi kortikal bulgu, görme alanı defektleri ve bilinç kaybı yapmadan motor ve/veya duysal belirtilerle giden tipik sendromlara yol açarlar. Klasik laküner sendromların (pur motor inme, pur sensoryal inme, ataksik hemiparezi, dizatri-beceriksiz el sendromu) yanında nöroradyolojik olarak 1.5 cm'den küçük, derin infarktların görülmesiyle tanı konur. Bazı olgularda görüntüleme yöntemleri negatif kalabilir (97,98).

4. Diğer belirlenen etyolojiler: Bu grupta santral sinir sisteminin primer ve sekonder vaskülitleri, CADASIL(serebral otozomal dominant arteriyopati subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati) ve serebral amiloid anjiyopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma ve disseksiyon 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 kardioembolizm ve geniş arter ateroskerozu ekarte edilmelidir (20,99,100).

5. Sebebi belirlenemeyen nedenler: Bu grupta ayrıntılı tetkiklere rağmen etyolojisi bulunamayan serebral infarktlarla, yeterli tetkik edilemeyen vakalar yer alır. Ayrıca, yapılan tetkiklerde birden fazla etyolojik neden bulunan vakalar bu grupta değerlendirilir (93).

2.1.8. İnmede Prognozu Etkileyen Faktörler

Yaş, etnik farklılık, inme ağırlığı, çalışmanın yapıldığı hastanenin özelliği, hastaneye ulaşma sürelerindeki farklılık, hasta sayılarında, bakım ve tedavilerinde değişkenlik gibi

nedenlerle prognostik çalışmalar arasında farklılıklar mevcuttur. Her hasta için prognozu, o hasta temelinde tahmin etmek gerekir. Hastanın prognozunu etkileyen çok sayıda faktör bildirilmiştir (101). Bu klasik prognoz göstergeleri şu şekilde özetlenebilir (101):

2.1.8.1. Değiştirilemeyen Faktörler:

1. Demografik Özellikler

-Yaş

-Cins

-Hereditör/Ailesel özellikler

-İrk–ait olduğu etnik grup

-Coğrafik Bölge

2. Sosyal Faktörler / Alışkanlıklar

-Sigara kullanımı

-Alkol kullanımı

-Oral kontraseptif kullanımı

-Fiziksel inaktivite

-Diyet özellikleri

3. Özgeçmişe ait özellikler

-Daha önce inme ya da geçici iskemik atak geçirmiş olmak

-İskemik kalp hastalığı

-Kalp Yetmezliği

-Diabetes Mellitus

-Obezite

-Kanser

4. Klinik ve laboratuvar özellikler

- Bilinç bozukluğu
- Ağır nörolojik defisit
- Total anterior sirkulasyon infarktı
- İnmenin hemorajik naturde oluşu
- Hemorajik inmelerde ventrikule açılma
- İnkontinans
- Vizospasyal disfonksiyon
- Kognitif bozukluk
- Patolojik EKG (Sol ventrikul hipertrofisi. Atrial fibrilasyon)
- Mikroalbuminuri

2.1.8.2. Potansiyel Değiştirilebilir Faktörler

1. Laboratuar özellikleri

- Hiperglisemi
 - Yüksek hematokrit düzeyi
 - Lökositoz
 - Yüksek sedimentasyon değeri
 - Yüksek üre / kreatinin değeri
 - Yüksek plazma kolesterol düzeyi
 - PO₂
 - PCO₂
 - Arteriyel PH
 - Elektrolit düzeyleri
- ##### 2.Klinik özellikler
- Erken nörolojik kötüleşme

- Tekrarlayan inmeler
- İnme sonrası nöbet /status epileptikus
- Kitle etkisi yaratan ödem
- Ateş
- Yüksek sistolik basınç
- Yüksek diastolik basınç
- Taşikardi

2.2.Trombositler

Trombositler hemostaz, tromboz ve koagulasyonda önemli rol oynar. Bu küçük hücreler sünger şeklinde tanımlanabilir ve hemorajiyi önlemek için kompleks biokimyasal ve moleküler aktiviteleri olduğu bilinmektedir (102). İlk kez 1860'da Zimmerman, 1865'de Manschultz tarafından tanımlanmış ve kanın pıhtılaşmasındaki rolü 1878'de Zimmerman ve Haryan tarafından ortaya konmuştur. İlk önceleri cansız hücre parçaları olarak tanınmasına rağmen, aktif hücreler olduğu ve megakaryositler tarafından yapıldığı ilk kez 1882'de Bizzazereo tarafından tanımlanmıştır (103).

Trombositler ışığı kıran, küçük, çekirdeksiz, ovoid ya da yuvarlak hücrelerdir. Soluk gri-mavi sitoplazmaları homojen dağılmış mor-kırmızı granüller içerir. Trombosit agregasyonundan sonra bu granüller hücrenin ortasında konsantre olurlar. Hücre zarının altında şekli sağlayan mikrotubulus şeridi vardır. Dolaşan trombositlerin hacimleri heterojendir (104). Anormal küçük ve büyük trombositler sadece bazı hastalık durumlarında olmasına rağmen trombosit hacmi kişiden kişiye değişir. Kandaki normal konsantrasyonları 150.000–450.000'dir (105). Elektron mikroskobu ile incelendiğinde dolaşan trombositler düzgün konturlu yassı diskler şeklinde görünür. Trombositler çekirdeksiz olmasına rağmen, elektron mikroskopisi normal hemostazı sürdürmede önemli olan organelleri içeren sitoplazmayı gösterir (106).

Elektron mikroskopik olarak 3 bölgeye ayrılırlar:

1. Periferik bölge
2. Sol jel bölgesi
3. Organel bölgesi

1. Periferik Bölge: Trombosit membranı yaklaşık 7.5 nm kalınlığında ve 3 katlı bir yapıya sahiptir. Membranın dış yüzü kabarık ve düzensiz bir yüzey örtüsü olan glikokaliks ile kaplıdır. Bu katman çeşitli protein, glikoprotein, glikolipit ve mukopolisakkaritten oluşmuştur. Glikokaliks protein ve lipidlerin üzerindeki sialik asit kalıntılarından dolayı negatif bir yüzey elektrigine sahiptir. Bu negatif elektrik dolaşan trombositlerin birbirine bağlanmasını azaltır (107). Trombosit zarı da diğer hücre zarları gibi ufak poluslar ve reseptörler içerir. Madde alışverişi genellikle fagositoz yolu ile sağlanır. Zarın hemen altında, derindeki yapılarla zarı birbirine tutturarak hücre biçimini sağlayan ince mikrotubuluslar bulunur (108).

2. Sol jel bölgesi: Elektron mikroskopik incelemelerle yapısı ve görevi daha iyi anlaşılan mikroflamentlerden oluşmuşlardır. Bu tubuler sistem aktomyozin içerir ve belli koşullarda reversibl depolimerizasyonla mikroflamentlere ayrılır. Mikrotubulus sisteminin trombosit fagositozuna katıldığı belirtilir. Ayrıca trombositlerin depolama ve salgılama fonksiyonunda da rol aldığı düşünülmektedir (109).

3. Organel Bölgesi: Trombositlerin gerçek anlamda çekirdeği yoktur. Ancak genellikle hücrenin ortasında toplanan granüller çekirdek izlenimi verebilir. Bu bölgeye organel ya da granülomer denir (109).

Trombositler, kas gibi metabolik olarak büyük miktarda enerjiyi hızla harcamaya adapte olmuştur. Trombosit için başlıca enerji kaynağı glikozdur. Glikoz plazmadan hızla alınır. Trombositler megakaryositlerden meydana gelirler. Megakaryositlerin en fazla bulunduğu yer kemik iliğidir. Bunun yanında akciğer ve dalakta da yer alırlar. Megakaryosit trombosit haline geldikten sonra çekirdeği makrofajlar tarafından fagositoz yolu ile ortadan kaldırılır. Trombositlerin %85-90'ı kemik iliğinde, %10-15 kadarı akciğerlerde yapılır (110). Periferik

kana geçen trombositlerin dolaşımdaki ömrü 8-12 gün kadardır. Sonunda RES tarafından karaciğer ve dalakta yıkılırlar. Vücutta ihtiyaç olduğu zaman megakaryosit serisi uyarılarak üretilirler (111). Trombositlerin 1/3' dalakta depolanır. Trombositleri yapım için uyarılmasından sonra yapılma süresi 3-7 gün kadardır. 8-12 günlük bir ömrü olan trombositin döngüsü 12-16 gün olarak kabul edilir. Normal koşullarda periferde trombosit sayısı ve trombosit kitlesi sabit tutulur (112,113).

Trombosit biokimyasında total nükleotidin 2/3' ADP granüllerde aktif halde depolanır. Agregasyon sırasında bu granüllerden sağlanan ADP primer agregasyonu sağlar.

Trombositleri aktive eden maddeler şunlardır (113):

1. Primer agregasyon ajanları

- ADP
- Epinefrin ve norepinefrin
- Serotonin
- Serbest oksijen ve hidroksil radikalleri
- Trombin
- Vasopressin

2. Sekonder agregasyon ajanları

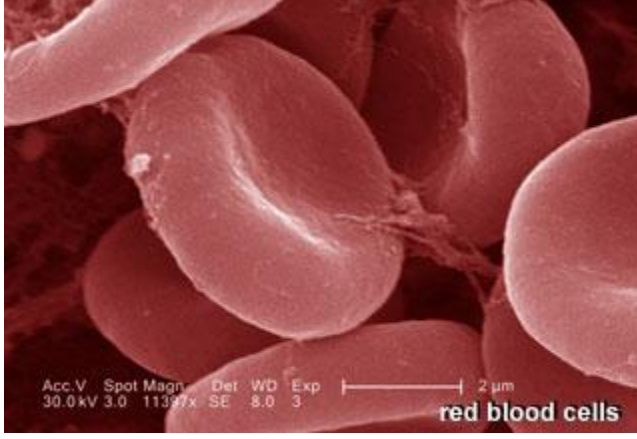
- Enfeksiyoz ajanlar ve rnleri (Antijen–antikor kompleksleri, bakteriler, virusler, endotoksin, tuberkulin).
- Proteinler (CRP, DNA, Ferritin, İmmunglobulinler, PAF).
- Enzimler (Kompleman başlıca bileşenleri, papain, plazmin, fosfolipaz).
- Diğerleri (Ach, kollajen, miyofibriller, yağ asitleri, iyonoforlar, amniyonik sıvı, metilen mavisi, nötrofil miyeloperoksidazı, ristosetin, u.v. ışınları, unkonjuge bilirubin, ürik asit kristalleridir.

2.2.1.Trombositlerin İskemik İnmedeki Rolü

Trombositler fokal serebral inmenin gelişiminde, inme semptomlarını başlatan tromboemboliye katılarak rol oynamaktadır. Trombositler hemorojiyi önlemeden sorumlu olan kan–damar aksının bir parçasıdır. Aktive trombositler hemostatik pıhtı formasyonunu başlatır ve koagülasyon aktivasyonu için iskelet oluşturur. Trombositler vasküler subendotelin açığa çıkması, aterom gibi anormal yüzeyler ve fibrin birikimi gibi stimuluslarla aktive olurlar. Trombosit aktivasyonu ile serebral iskemi arasındaki ilişkiden ilk olarak 1960’larda Denny–Brown (114), Russel (115) ve Hollenhorst (116) tarafından bahsedilmiştir. Fokal serebral iskemi sırasında ve öncesinde, hastaların serebral ve retinal arterlerinde ışığı kıran cisimler gözlenmiştir (115,116). Pek çok gözlemci tarafından kranyotomi sırasında serebral arterlerde trombosit içeren trombus görülmüştür (117,118). Yeni serebral iskemi geçiren hastalarda serebral arterlerdeki trombosit içeren okluzyonlar anjiyografi ile de görüntülenmiştir (119,120). Trombositlerin aktivasyonu iskemik inmeyle pek çok yolla bağlantılıdır. Iwamoto ve ark. (121), aterotrombotik ve laküner inmenin kronik fazında, antekubital ven ile internal juguler ven arasında β -TG konsantrasyon oranının arttığını göstermişlerdir. Bu da iskemik beyinde trombosit aktivasyonunun olabileceğini göstermiştir. Ek olarak, Konstantopoulos ve ark.(122) aterosklerotik inmeli hastalardan elde edilen trombositlerin sağlıklı insanların trombositleri ile karşılaştırıldığında, artmış trombosit agregasyonu sergilediklerini göstermişlerdir.

2.3.Eritrositler

Eritrositlerin en önemli fonksiyonu akciğerlerden dokulara oksijen transportunu sağlayan hemoglobini taşımaktır. Ayrıca karbondioksit ve su reaksiyonlarında görev alan karbonik anhidraz enzimine sahiptirler (123). Eritropoez, dolaşımdaki eritrositlerin sayı ve fonksiyonu, pulmoner, renal, kardiyovasküler etkiler ve dokulardan salınan aktif maddelerin kemik iliğine etkisi ile hassas bir şekilde ayarlanır. İnterloklinler, büyüme faktörleri, extrameduller matriks proteini ve diğer stromal maddelerin etkisi altında eritrositler seri gelişmektedir (124).



Şekil 3. Eritrosit (125)

Kemik iliğinde bulunan pek çok plüripotent hemopoetik stem hücreden (çok yönlü potansiyele sahip hemopoetik kök hücre), her tip kan hücresi gelişebilir. Eritrositer seriye ait belirlenebilen ilk hücre proeritroblasttır. Uzun süreli uyarı ile stem hücrelerden çok sayıda bu hücreler oluşur. Proeritroblastlar bir kere oluşuktan sonra, birçok kez bölünerek 8-16 tane olgun alyuvar meydana getirirler. Proeritroblastlardan oluşan ilk kuşak, bazik boyalarla boyandığı için bazofil eritroblast adını alır; bu evredeki hücrede çok az hemoglobin sentezi olur. Bundan sonraki evre olan polikromatofil eritroblastlar, yeteri kadar kırmızı hemoglobin oluştuğu için polikromatofilik görünümündedir. Daha sonraki bölünmelerde büyük miktarda hemoglobin sentezinden dolayı kırmızıya boyanan hücrelere ortokromatik eritroblast denir. Sonunda bu hücrelerin sitoplazması % 34 oranında hemoglobinle dolduktan sonra nükleusları çok küçük bir hacime yoğunlaşır ve hücreden atılır. Aynı zamanda endoplazmik retikulum reabsorbe olur. Bu evredeki hücrelere, golgi organı kalıntısı, mitokondri ve pek az öteki endoplazmik organelleri içeren az miktarda bazofilik materyel taşıdığı için retikülosit adı verilir. Retikülosit döneminde hücreler (membran porlarından sıkışarak) diyapedez ile kan kapillerlerine geçerler. Eritrositler yüksek elastikiyetleri nedeni ile kapillerlerden geçerken şekil değiştirebilmek ve parçalanmadan dolaşımda fonksiyon görmektedir. Retikülositlerde kalmış olan bazofilik materyel normal olarak bir iki gün içinde kaybolur, böylece olgun eritrositler meydana gelir. Retikülositlerin ömürleri çok kısa olduğundan kanın bütün alyuvarları içindeki konsantrasyonları % 1'den daha azdır (126,127).

Yenidoğan dönemi dışında eritrositler normalde yaklaşık 7.5μm çapında ve volümü yaklaşık 83 μm³ dür. Beş yaşına kadar bütün kemiklerin iliğinde eritrosit üretimi olmaktadır.

Fakat yaklaşık 20 yaşından sonra humerus ve tibianın proximal bölümleri dışında uzun kemiklerin iliği yağlı ilik durumuna geçer ve artık eritrosit üretimi yapmaz. Bu yaştan sonra eritrositler sternum kaburga ve kalça kemikleri gibi membranoz kemiklerin iliğinde gelişir. Hatta bu kemiklerde bile yaş ilerledikçe üretim azalır (123). Olgun eritrosit çekirdeksiz, diskoid şekilli ve membran bütünlüğü hücre içi ATP yapımıyla devam ettirilir. Ortalama eritrosit yaşam süresi 120 ± 20 gündür (123,128). Olgun eritrosit giderek daha az aktif hale gelir ve yaşamsal olaylar zayıfladığı için hücre daha kırılabilir (fragil) olmaya başlar. Eritrosit membranı kolay zedelenebilir hale gelmeye başladığında, dolaşımında ki bazı dar noktalardan geçerken hücreler yırtılır. Eritrositler özellikle karaciğerde (Kupffer hücreleri) dalakta ve kemik iliğinde makrofajlar tarafından hızla fagosite edilir (123).

2.3.1. Hemoglobin

Hemoglobin demir içeren dört adet HEM (protoporfirin ve demir) ve bunların kovalent bağlarla her birine bağlı globulin zincirlerinden oluşan tetramerik bir yapı gösterir. Polipeptit aminoasit dizilimleri primer yapıyı, her bir zincirin alfa heliks oluşturarak kıvrılması sekonder yapıyı ve helikslerin birbiri üzerinde katlanması tersiyer yapıyı oluşturur. Eritrositlerdeki ozmotik basıncı sağlayan sitoplazma proteininin en önemli kısmını (%98) hemoglobin oluşturur. Erişkin insan hemoglobinin çoğunluğunu HbA (2 α ve 2 β zinciri içerir) oluşturur. Az miktarda (% 2.5-3.5) HbA2 (2 α . 2 δ zinciri içerir) ve %1'den az miktarda HbF (2 α . 2 γ) vardır (129).

2.3.2. Normal Eritrosit Değerleri

Sağlıklı kişilerde eritrosit değerleri yaş ve cinsiyete göre farklar gösterir. Burada normal erişkin (kadın ve erkek) değerleri verilecektir. (129,130)

Eritrosit sayısı: Erkeklerde 5.4 ± 0.9 milyon/mm³, kadınlarda 4.8 ± 0.6 milyon/mm³ (129,130).

Hemoglobin miktarı: Erkeklerde 16 ± 2 g/dL. kadınlarda 14 ± 2 g/dL. Hemoglobin konsantrasyonu, normalin yüzdesi yerine (14.6 g/dL % 100 olarak kabul edilir) gram cinsinden belirtilmelidir (129,130).

Hematokrit değeri: Erkeklerde %47±5. kadınlarda %42±5 (129,130).

Eritrosit mutlak değerleri: Bu değerler anemilerin morfolojik ayırıcı tanısında büyük önem taşır. Ayırimda en yararlı olan değer ortalama eritrosit hacmi'dir (129,130).

MCV (Mean Corpuscular Volume): ortalama hacmini gösterir. Normalde 80-98 fL'dir.(fL: femtolitre = 10⁻¹⁵/L)(129,130).

MCH (Mean Corpuscular Hb concentration, ortalama eritrosit Hb konsantrasyonu):Hb miktarı ile bu Hb'i taşıyan eritrosit kütlesi arasındaki oranı belirtir. Bir diğer deyişle 1 dl eritrosite düşen Hb miktarını gram (g) cinsinden gösterir. Normalde 31-35 g/dL'dir(129).

MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) Eritrosit hemoglobin konsantrasyonunun yüzde olarak ifadesidir.(130)

RDW (Red cell Distribution Width, eritrosit hacimleri dağılım genişliği.):Eritrositlerdeki hacim değışikliklerinin (anizositoz) kantitatif ölçümüdür. Normalde 11-16 arasındadır(129,130).

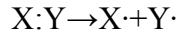
Retikülosit sayısı: Bir anlamda ilikte eritrosit yapımının göstergesidir.Normalde retikülosit sayısı %0.5-2.0 arasındadır (129).

Düzeltilmiş % retikülosit = % retikülosit x Hastanın hematokriti(%) / 45 (%) (129)

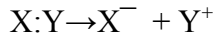
2.4. Serbest Radikaller

Serbest radikaller için birçok tanım yapılmasına rağmen otoritelerin üzerinde birleştiği tanım; bir serbest radikalın moleküler ya da atomik yörüngesinde bulunan ve genelde çok reaktif olan çiftlenmemiş elektron bulunduran bir kimyasal ürün olduğu şeklindedir (131). 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 radikaller 3 yolla ortaya çıkabilir (132);

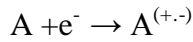
1. Kovalent bağ taşıyan normal bir molekülün homolitik yıkımı sonucu oluşurlar(Bölünme sonrası her bir parçada ortak elektronlardan biri kalır).



2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı ya da bir molekülün heterolitik olarak bölünmesi ile oluşurlar. Heterolitik bölünmede kovalent bağı oluşturan her iki elektron, atomlardan birisinde kalır.



3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi ile oluşurlar.



Serbest radikaller, pozitif yüklü, negatif yüklü ya da nötral olabilirler. Biyolojik sistemlerde en fazla elektron transferi ile oluşurlar (131). Her ne kadar serbest radikal reaksiyonları, bağışıklık sistemi hücrelerinden nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için gerekli olsa da, serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır (132).

Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve de yapılarının bozulmasına neden olurlar. Biyolojik sistemde ki reaktif oksijen türleri (ROS), süperoksit anyonu ($2O_2^-$), hidroksil radikali ($HO\cdot$), nitrik oksit ($NO\cdot$), peroksil radikali ($ROO\cdot$) ve radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi serbest radikaller oksidatif stresin en önemli nedenlerinden birini oluştururlar (133).

Serbest radikal zincir reaksiyonları genellikle, moleküllerden H'nın uzaklaştırılmasıyla başlar. Lipid peroksidasyonu serbest radikal zincir reaksiyonu için iyi bir örnektir (doymamış yağ asitlerinin hücre membranlarında ve lipoproteinlerdeki oksidasyonu). Bu reaksiyonun özellikle aterosklerozun gelişiminde çok önemli olduğu araştırmacıların savları arasında bulunmaktadır (134). Mitokondriyal elektron transport zincirinde oksijenin tamamlanmamış redüksiyonu, sigara içimi, radyasyon gibi çeşitli faktörler oksidatif strese neden olabilirler (134). Serbest radikal etkisiyle nöron aktivitesi, gelişimi ve sinyal iletiminde fonksiyon kayıpları ve hücre ölümleri şekillenmesi sinir sisteminde belirgin şekilde kendini gösterir (135).

2.4.1.Serbest Radikallerin Pozitif Etkileri

Serbest radikallerin belirli miktardaki üretimi sağlık için gereklidir. Başta bağışıklık sistemi olmak üzere, hücresel sinyal iletiminde, enzim aktivasyonunda, kimyasal reaksiyonların seyrinde, hücrelerin biyogenezinde ve kas kasılmasında rol oynarlar (136).

2.4.2. Serbest Radikallerin Negatif Etkileri

Pek çok yararlı etkilerine rağmen, serbest radikallerin fazla üretimi hücre zehirlenmesine, doku yaralanmasına, iltihaplanmaya ve fonksiyon bozukluğuna yol açarlar. Son yıllarda yapılan çalımsalar, serbest radikallerin miyokard enfarktüsü, iskemi ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar, kas hastalıkları ve astım, diyabet, katarakt, kanser gibi birçok hastalıkla ve yaşlanma süreciyle ilişkisi olduğunu göstermektedir (137)

2.4.3. 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.

2.4.4. Serbest Radikal Oluşumunu Arttıran Faktörler

1. Eksojen Faktörler:

1. DiyetSEL faktörler: Çok doymamış yağ asitlerince beslenme, alkol, fazla kalorili beslenme (obesite), hayvansal proteinlerce zengin beslenme, az sebze ve meyve yenmesi, yiyeceklerin uygun olmayan ortam ve koşullarda hazırlanması.

2. Çevresel faktörler: Sigara dumanı, hava kirliliği (O^3 , NO^2 , SO^2 , Hidrokarbonlar), radyasyon diğer kirleticiler (asbest, pestisitler, vs.)

3. İlaçlar: Antikanser ilaçlar, glutatyon tüketen ilaçlar.

2. Endojen Faktörler:

1. Fiziksel egzersiz / sedanter yaşam
2. Stres
3. Yaşlılık
4. Doku hasarı ve kronik hastalıklar (Ateroskleroz, kanser, kronik inflamasyon, iskemi-reperfüzyon hasarı gibi)
5. Diyetel antioksidan alınımını etkileyen koşullar (iştahsızlık, malabsorbsiyon, kolestaz)
6. Mitokondriyal elektron transport sistemi
7. Endoplazmik retikulum
8. Redoks döngüsü
9. Araşidonik asit metabolizması
10. Fagositoz
11. Otooksidasyon
12. Oksidan enzimlerin reaksiyonu (138)

2.4.5. Serbest Radikallerin Sınıflandırılması

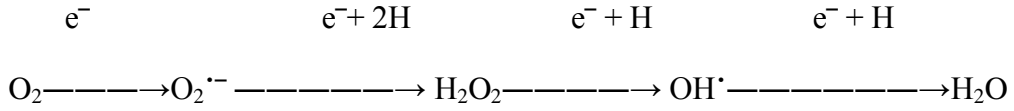
İnsan vücudunda bütün hücrelere hiçbir zorlukla karşılaşmadan giren ve en çok kullanılma özelliğine sahip olan moleküler oksijen (O_2), yapısı itibarıyla radikal olmaya çok uygun olduğundan serbest radikal denilince aslında serbest oksijen radikalleri, daha genel bir tanımlama ile reaktif oksijen türleri (ROS) akla gelmektedir (139).

Tablo 1: Sık karşılaşılan radikaller, simgeler ve kimlikleri

RADİKALLER	SİMGELER	KİMLİKLERİ
Hidrojen	H [·]	Bilinen en basit radikal
Süperoksit	O ₂ ^{·-}	Oksijen metabolizmasının ilk ara ürünü.
Hidroksil	OH [·]	En toksik (reaktif) oksijen metaboliti radikal.
Hidrojen peroksit	H ₂ O ₂	Reaktivitesi çok düşük, moleküler hasar yeteneği zayıf.
Singlet oksijen	O ₂ ⁻	Yarılanma ömrü hızlı, güçlü oksidatif oksijen formu.
Perhidroksiradikal	HO ₂ [·]	Lipidlerde hızlı çözünerek lipid peroksidasyonunu artırır.
Peroksil radikal	ROO ⁻	Perhidroksile oranla daha zayıf etkili, lipidlere lokalize olur.
Triklorometil	CCl ₃	CCl ₄ metabolizması ürünü karaciğerde üretilen bir radikal
Thyl radikali	RS [·]	Sülfürlü ve çiftlenmemiş elektron içeren türlerin genel adı.
Alkoksil	RO [·]	Organik peroksitlerin yıkımı ile üretilen oksijen metaboliti
Nitrojenoksit	NO [·]	Arjinin aminoasitinden in vivo üretilir.
Nitrojendioksit	NO ₂	NO [·] 'in oksijen ile reaksiyonundan üretilir.

2.4.6.Reaktif Oksijen Türleri

Oksijen canlıların yaşamlarını sürdürebilmeleri için mutlak gerekli bir elementtir. Oksijen hücre içinde dört elektron gerektiren bir dizi reaksiyon sonunda indirgenir, bu sırada hücre kendisi için gerekli enerjiyi sağlar. Bu süreçte oksijenin az bir kısmı (% 1-3) tam olarak suya dönüşemez ve bu reaksiyonlarda ara ürün olarak serbest radikaller olan süperoksit anyonu (O₂^{·-}), hidrojen peroksit (H₂O₂) ve hidroksil radikali (OH[·]) oluşur (140).



2.4.6.1.Süperoksit Radikali

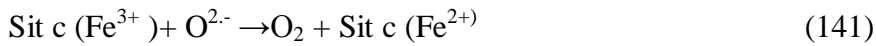
Canlılarda oluşan ilk ve temel oksijen radikali süperoksit radikalidir (Süperoksit Anyonu, $O_2^{\cdot -}$). Başlıca şu mekanizmalarla üretilmektedir:

(a) İndirgeyici özellikteki biyomoleküler oksijene tek elektron verip kendileri oksitlenirken süperoksit radikali oluşur. Hidrokinonlar, flavinler, tiyoller, ferrodoksinler, indirgenmiş nükleotitler gibi yüzlerce biyolojik molekül aerobik ortamda oksitlenirken süperoksit yapımına neden olurlar.

(b) Başta çeşitli dehidrogenazlar ve oksidazlar olmak üzere, yüzlerce enzimin katalitik etkisi sırasında süperoksit radikali bir ürün olarak oluşabilir.

(c) Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin % 1-5 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanır. Buradaki radikal yapımının nedeni NADH-dehidrogenaz ve koenzim-Q gibi elektron taşıyıcılardan oksijene elektron kaçağının olmasıdır.

(d) Aktive edilen fagositik lökositler, bol miktarda süperoksit üreterek fagozom içine ve buldukları ortama verirler. Hücrenel koşullarda üretilen süperoksit, oksitleyici veya indirgeyici olarak davranabilir. Aldığı elektronu metal iyonuna, sitokrom-c ye veya bir radikale verirse tekrar oksijene oksitlenir (141).



İndirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonu da süperoksit meydana getirebilir.



2.4.6.2.Hidrojen Peroksit

Oksijenin enzimatik olarak iki elektronla indirgenmesi ya da süperoksitlerin enzimatik ve non-enzimatik dismutasyonu tepkimeleri sonucu oluşur.



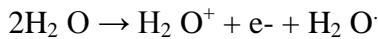
Hidrojen Peroksit yapısında paylaşılmamış elektron içermediğinden radikal özelliği taşımaz, reaktif bir tür değildir. Hidrojen Peroksitin oksitleyici bir tür olarak bilinmesinin nedeni, demir, bakır gibi metal iyonlarının varlığında hidroksil radikalinin öncülü olarak davranmasıdır. Hidrojen Peroksit özellikle proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile tepkimeye girerek yüksek oksidasyon düzeyindeki reaktif demir formlarını oluşturur. Bu formdaki demir çok güçlü oksitleyici özelliklere sahip olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatabilir.



2.4.6.3. Hidroksil Radikali

Biyolojik ve kimyasal sistemler de üretilen hidroksil radikali ($\cdot\text{OH}$) canlılarda iki mekanizma ile oluşabilir (140):

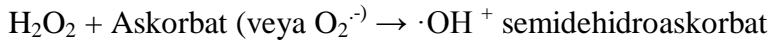
(a) İyonlaştırıcı radyasyonun etkisi ile sulu ortamda su moleküllerinin iyonlaşması ile gerçekleşir.



Uyarılmış su molekülü (H_2O^+) homolitik yıkım ile H_2O^+ ise bir su molekülü ile tepkimeye girerek hidroksil radikali oluştururlar. Bu tepkimeler çok kısa sürede gerçekleşir ve

üretilen $\cdot\text{OH}$. radyasyonun canlılardaki toksik etkisinden sorumlu başlıca kimyasal türdür (140).

(b) Hidrojen Peroksitin eksik indirgenmesi ile $\cdot\text{OH}$ yapımı, vücutta bu radikalin en önemli kaynağıdır. Hidrojen peroksitin iki elektron ile indirgenmesi ile su oluşurken, tek elektron ile indirgenmesi $\cdot\text{OH}$ yapımına neden olur, bu tür indirgenme Fe, Cu gibi metal iyonları tarafından katalizlenir (140).



Askorbik asit, süperoksit gibi indirgeyici bileşiklerin de bulunduğu ortamda oksitlenen metal iyonu tekrar indirgendiğinden hidrojen peroksit den $\cdot\text{OH}$ yapımı sürekli bir duruma gelir (141).

2.4.6.4. Nitrik Oksit

Nitrik oksit ($\cdot\text{NO}$), çok önemli biyolojik fonksiyonları yerine getirmek üzere üretilen nitrojen merkezli bir radikaldir. Paylaşılmamış elektron aslında nitrojen atomuna ait ise de, bu elektronun hem nitrojen hem de oksijen atomu üzerinde delokalize olması nedeniyle tam radikal özelliği taşımaz. Bunun sonucu bilinen diğer radikallere göre reaktivitesi baskılandığından oldukça uzun ömürlüdür. Vücudumuzda $\cdot\text{NO}$ sentezini sağlayan mekanizmalar son derece kısıtlıdır. Radikal olarak reaktivitesi düşük olan $\cdot\text{NO}$, metal içeren merkezler ve radikaller ile büyük bir hızla tepkimeye girer. Özellikle lipid radikaller ile tepkimeye girmesi $\cdot\text{NO}$ 'e antioksidan bir etki kazandırır. Oksijen radikallerindeki durumun aksine, nitrik oksidi ortamdaki temizleyen herhangi bir özel enzim yoktur. Aerobik ortamda $\cdot\text{NO}$ stabil değildir. Derişiminin artması ile oksidasyonu hızlanır. Bu nedenle ortamdaki derişimi ile kendi ömrü arasında ters bir orantı vardır (140).

2.4.6.5.Singlet Oksijen

Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$), ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Oksijenin enerjetik olarak uyarılan bu formunda reaktivite çok

yüksektir. Aldığı enerjiyi çevreye dalga enerjisi şeklinde verip yeniden oksijene dönebilir. Başlıca şu mekanizmalarla vücutta oluşabilir (142):

a) Pigmentlerin (örneğin flavin içeren nükleotidler) oksijenli ortamda ışığı absorblamasıyla.

b) Hidroperoksitlerin metaller varlığındaki tepkimelerinde.

c) Kendiliğinden dismutasyon tepkimeleri sırasında.

d) Sitokrom p450 tepkimeleri, laktoperoksidaz enziminin etkileri sırasında (142).

Serbest radikaller hücre ve dokularda birçok zarara yol açmaktadır

Bu zararlar şöyle sıralanabilir:

1-DNA'nın tahrip olması.

2-Nükleotid yapılı koenzimlerin yıkımı.

3-Tiyollere bağımlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulması, hücre ortamının tiyol/disulfit oranının değişmesi.

4-Protein ve lipidlerle kovalent bağlantılar yapması.

5-Enzim aktivitelerinde ve lipid metabolizmasındaki değişiklikler.

6-Mukopolisakkaritlerin yıkımı.

7-Proteinlerin tahrip olması ve proteinlerin "turn over"inin artması.

8-Lipid peroksidasyonu, zar yapısının bozulması.

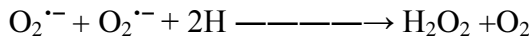
9-Zar proteinlerinin tahribi, taşıma sistemlerinin bozulması.

10-Steroid ve yaş pigmenti denilen bazı maddelerin birikimi.

11-Kollajen ve elastin gibi uzun ömürlü proteinlerdeki oksido-redüksiyon olaylarının bozularak kapillerlerde aterofibrotik değişikliklerin oluşması (132).

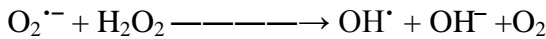
Biyolojik ortamların, basamakları en iyi bilinen ve en çok çalışılan radikal reaksiyon zinciri lipid peroksidasyonudur (136). Radikaller organik ortamlardaki biyomoleküllerin tümünü etkileseler de hedefleri başta membran lipidleri olmak üzere diğer lipidler, proteinler ve DNA'dır (143).

Serbest radikaller, zar yapısındaki çok doymamış yağ asidi zincirinin alfa metilen gruplarından bir hidrojen atomunu uzaklaştırarak lipid peroksidasyonunu başlatmaktadırlar. Biyolojik sistemlerde bu serbest radikalın süperoksit anyonu ve hidroksil radikali olduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte, lipid peroksidasyonunun uyarılmasında asıl etkili radikalın hidroksil radikali (OH[•]) olduğu benimsenmektedir. Bu radikal süperoksit radikalinden veya H₂O₂'den demirin katalitik etkisi altında oluşmaktadır. Bu dönüşümler Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları olarak bilinmektedir (144). Süperoksit, PH:7.2'de daha stabil bir metabolit olan H₂O₂'ye dönüşür (145,146):

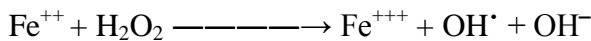


Süperoksit, Cu gibi geçiş metalleri ve radikal türleriyle kolay reaksiyona girer ve H₂O₂ ile "Haber-Weiss" tepkimesini vererek oldukça toksik hidroksil radikalini oluşturur (147):

metaller

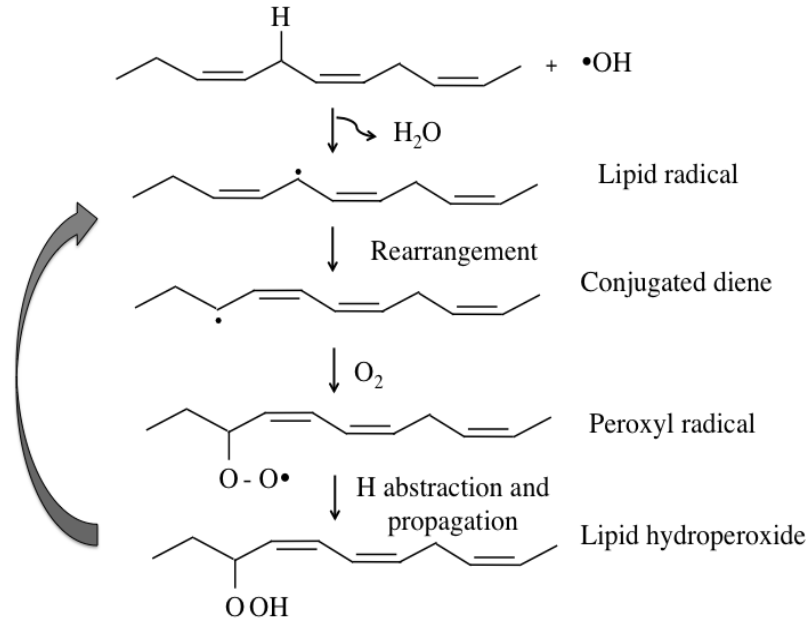


Demir iyonları katalizöründe "Fenton tepkimesi" gerçekleşir ve reaksiyon ortalama 4000 kez hızlanır (143):



Serbest radikal etkisi ile yağ asidi zincirinden hidrojen atomunun uzaklaşması, bu yağ asidi zincirinin radikal niteliği kazanmasına neden olmaktadır. Oluşan lipid radikali (L[•]) dayanıksız bir bileşik olup, bir dizi değişikliğe uğramaktadır. Öncelikle, molekül içi çift bağ

aktarılması (rezonans) ile dien konjugatları oluşmaktadır. Daha sonra, lipid radikalının moleküler oksijen ile reaksiyona girmesi ile lipid peroksit radikali (LOO^\bullet) meydana gelmektedir. Bu lipid peroksit radikalleri de zar yapısındaki çok doymamış yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşmasını sağlamakta, kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipidhidroperoksitlere (LOOH) dönüşmektedir (144).

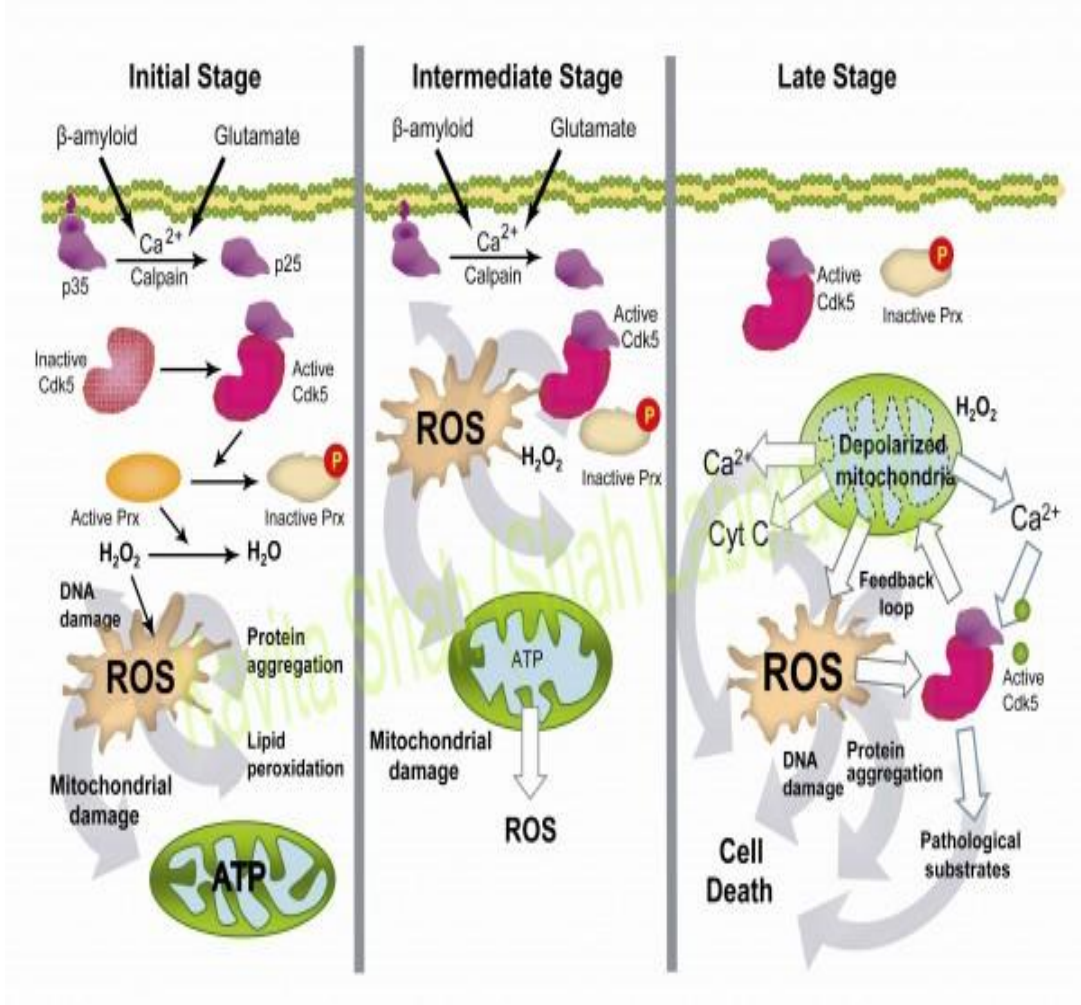


Şekil 4. Lipid hidroperoksit oluşumu (148)

Otooksidasyon ürünlerinden lipid-hidroperoksitler süperoksit iyonu atakları veya lipoksijenaz aktivitesi ile 37 derecede birkaç mekanizma ile parçalanarak yeni radikaller üretmeye başlar (149,142). İkincil oksidasyon ürünleri olarak tanımlanan bu yapıların şekillenmesi geçiş metalleri iyonlarının katalizi ile olmaktadır. Bu nedenle demir, bakır gibi metaller tüm organik ortamlar için oldukça güçlü radikal hazırlıyıcılarıdır (143).Lipid peroksidasyonu, lipid-hidroperoksitlerin aldehit ve diğer karbonil bileşiklere dönüşmesi ile sonlanır (132).

Lipid peroksidasyonunun; hücre zarının lipid yapısındaki değişiklikler nedeni ile hücre zarı işlevinin bozulması, oluşan serbest radikallerin enzimler ve diğer hücre bileşenleri üzerine etkisi, son ürünler olan aldehitlerin sitotoksik etkileri gibi farklı yollarla hücre

hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Her üç olayın da eşit derecede etkili olduğu veya birlikte ya da birbirlerinin ardınca etkili oldukları ileri sürülmektedir. Bununla birlikte, aldehit yapılı bileşiklerin uzun yaşam süreli ve zarları geçebilme özelliğinde olması, lipid peroksidasyonunun hedef organlardaki etkilerinden bu bileşiklerin sorumlu olduğunu düşündürmektedir (137).



Şekil 5. Serbest radikallerin hücre ölümüne yol açan mekanizmaları (150) .

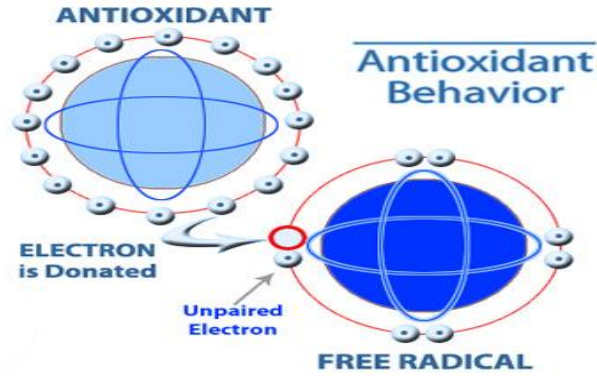
Serbest radikal artışı içerdiği düşünülen fizyolojik ve patolojik durumlar tablo 2’de gösterilmektedir.

Tablo 2: Serbest radikal artışı içerdiği düşünülen fizyolojik ve klinik durumlar.

Olgu grubu	Olgu adı
Yaşlanma	Prematür yaşlanma hastalıkları
İyonize edici radyasyon	Radyoterapi seansları, Hipoksik hücre aktivatörleri, Radyasyon hasarı, Nükleer patlamalar
Alkolizm	Alkol induksiyonuna ilişkin aşırı demir yüklenmesi, Alkolik miyopati
Kan elemanları patolojileri	Fenilhidrazin primakin vb. ilaç toksikasyonları Kurşun zehirlenmesi, favizm Protoporfirin fotooksidasyonu, Malarya, orak hücre anemisi, Fanconi anemisi
İnflamatuar-immun hasar	İdyopatik ve membranöz glomerulonefrit Vaskulit, hepatit B, Otoimmün hastalıklar, romatoid artrit
İskemi-reperfüzyon hasarı	İskemi-reperfüzyon hasarı, Felç, myokard enfarktüsü, aritmiler Transplantasyonlar Donma
Akciğer patolojileri	Sigara ve yanık dumanı inhalasyonu, Amfizem. bronkopulmoner displazi, Fotokimyasal kirler, oksidan kirleticiler (O3.NO2),Asbestoz karsinojenitesi
Kardiyovasküler patolojiler	Ateroskleroz, adriamin toksitesi, Keshan hastalığı
Urogenital patolojiler	Otoimmün nefrotik olgular ve metal nefrotoksitesitesi
Sinir sistemi bozuklukları	Hiperbarik oksijen, norotoksinler, vit. E yetmezliği Alzheimer, Parkinson, steroid lipofusinozis, Alerjik ensefalomiyelit ve demiyelizan hastalıklar, Multipl skleroz, musküler distrofi
Gastrointestinal patolojiler	Endotoksik karaciğer hasarı Diabetes Mellitus, Pankreatit Oral demir zehirlenmesi Ülserler,kanserler, inflamatuvar barsak hastalıkları
Diğer patolojiler	Sistemik kanserler, malnutrisyonlar, kwashiorkor, Kontakt dermatit, porfiria, termal haraplanma Katarakt, okuler kanamalar, retrolental fibroplazi, Multipl kan transfüzyonları gerektiren anemiler

2.5. Antioksidan 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 (151).



Şekil 6. Antioksidan mekanizması (152).

Antioksidanlar etki etme tiplerine göre 4 sınıfa ayrılabilirler:

1) Yok edici antioksidanlar: Etkilerini serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni bir moleküle çevirme yoluyla yaparlar. Antioksidan enzimler, trakeobronsiyal mukus ve küçük moleküller bu tip etki gösterirler (153).

2) Baskılayıcı antioksidanlar: Etkilerini serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya aktif olmayan şekle dönüştürme şeklinde gösterirler. Vitaminler, flavanoidler ve mannitol bu tarz bir etkiye sahiptirler (153).

3) Zincir kırıcı antioksidanlar: Etkilerini serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyerek yaparlar. Hemogloblin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler(153).

4) Tamir etkisine sahip antioksidanlar: Etkilerini serbest radikallerin oluşturdukları hasarı onararak gösterirler (153).

Genel olarak antioksidanlar endojen ve eksojen olabilirler (154):

2.5.1. Endojen Antioksidanlar

Enzim olan endojen antioksidanlar şunlardır: 1) Süperoksit dismutaz (SOD). 2) Glutasyon peroksidaz (GSH-Px). 3) Glutasyon S-Transferazlar (GST). 4) Katalaz (CAT). 5) Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi. 6) Hidroperoksidaz.

Enzim olmayan endojen antioksidanlar şunlardır: 1) Melatonin. 2) Seruloplazmin. 3) Transferrin. 4) Miyogloblin. 5) Hemogloblin. 6) Ferritin. 7) Bilirubin. 8) Glutasyon. 9) Sistein. 10) Metiyonin. 11) Ürat. 12) Laktoferrin. 13) Albümin (154).

2.5.1.1. Enzim Olan 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, fagosite 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 induklenebilir yapıdadır. Yani Süperoksit yapımının artması ile bu enzimin de transkripsiyonu, dolayısıyla üretimi artmaktadır (139).

2. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px):

Yapısında selenyum atomu ihtiva eder. Glutasyon 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 (52). Fosfolipid hidroperoksit glutasyon 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. Glutasyon peroksidaz yetersizliği selenyum bu enzimin bir integral parçasıdır(151,155,156,157).

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 gstererek antioksidan savunma mekanizması oluştururlar. Bu enzimlerin katalitik ve katalitik olmayan fonksiyonları vardır. Hem detoksifikasyon yaparlar hem de hücree içi bağlayıcı ve taşıyıcı rolleri bulunmaktadır (158) .

4. Katalaz (CAT)

Katalaz yapısında dört tane hem grubu iğerdiğinden 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 birçook dokuya göre azdır (159).

5. Glutasyon reduktaz

Glutasyon reduktaz, GSH-Px'in hidroperoksitleri indirgenmesi sonucu oluşan okside glutasyonu (GSSG) tekrar indirgenmiş glutatyona (GSH) dönüştürerek dolaylı antioksidan etki gösterir (158) .

6. Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi

Mitokondriyal sitokrom oksidaz solunum zincirinin son enzimidir. Süperoksidi ($O_2^{\cdot -}$) detoksifiye eder. Bu reaksiyon fizyolojik şartlarda sürekli cereyan eden normal bir reaksiyondur. Bu yolla bol miktarda enerji üretimi (ATP) sağlanır. Ancak çoğu zaman süperoksit ($O_2^{\cdot -}$) üretimi mitokondriyal sitokrom oksidaz enziminin kapasitesini açar ve bu durumda diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksidin ($O_2^{\cdot -}$) zararlı etkilerine engel olurlar (160) .

2.5.1.2.Enzim Olmayan Endojen Antioksidanlar

Enzim olmayan antioksidanlar melatonin, seruloplazmin, transferin, haptoglobulin, ferritin, bilirubin, glutatyon, sistein, metiyonin, ürik asit, albumin, laktoferrin, mukus, eritrosit ve glukoz olarak sayılabilir (154).

2.5.2.Eksojen Antioksidanlar

Eksojen antioksidanlar, vitaminler, ilaçlar ve gıda antioksidanları olmak üzere sınıflandırılabilirler.

Vitamin eksojen antioksidanlar şunlardır: 1) á-tokoferol (vitamin E). 2) â-karoten. 3) Askorbik asit (vitamin C). 4) Folik asit (folat).

2.5.2.1. İlaç Olarak Kullanılan Eksojen Antioksidanlar

İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar şunlardır: 1) Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten). 2) NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezipler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar, diphenyline iodonium). 3) Rekombinant süperoksit dismutaz. 4) Trolox-C (vitamin E analogu). 5) Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GSH-Px aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein). 6) Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin). 7) Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin). 8) Nötrofil adezyon inhibitörleri. 9) Sitokinler (TNF ve IL-1). 10) Barbitüratlar. 11) Demir şelatörleri.

2.5.2.2. Gıdalardaki Eksojen Antioksidanlar

Gıdalardaki eksojen antioksidanlar şunlardır: 1) Butylated hydroxytoluene (BHT). 2) Butylated hydroxyanisole (BHA). 3) Sodium benzoate. 4) Ethoxyquin. 5) Propylgalate. 6) Fe-superoxyde dismutase (154).

Melatonin (MLT): Melatonin en zararlı serbest radikal olan hidroksil serbest radikalini (OH•) ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır, günümüze kadar bilinen antioksidanların en güçlüsü olarak kabul edilmektedir (154). Melatonin hidroksil serbest radikali (OH•) ile

reaksiyona girdikten sonra bir indolil katyon radikaline dönüşür ki bunun da ortamdaki süperoksit radikalini ($O_2^{\cdot-}$) tutarak antioksidan aktivite gösterdiği kaydedilmiştir. Melatoninin antioksidan olarak diğer bir özelliği lipofilik olmasıdır, hücrenin hemen bütün organellerine ve hücre çekirdeğine ulaşabilir ve böylece çok geniş bir dağılımda antioksidan aktivite gösterir. Serbest oksijen radikalleri oluşturmak suretiyle kansere sebep olan safrolün DNA üzerine hasar oluşturucu etkisinin melatonin tarafından çok etkili şekilde inhibe edildiği gösterilmiştir. Melatonin kanserin ilerleme ve gelişme safhalarını geciktirir. Yaşlanma ile birlikte melatonin üretimi de azalır ki bunun da yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı hastalıkların patogenezinde önemli rolü olabileceği kaydedilmiştir (154).

Glutasyon (GSH): Glutasyon (GSH) karaciğerde genetik bilgiye ihtiyaç olmadan sentezlenebilen bir tripeptittir. Glutasyon (GSH) çok önemli bir antioksidandır, serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşümünün engellenmesinde rol alır. Ayrıca proteinlerdeki sülfhidril (-SH) gruplarını redükte halde tutar ve bu grupları oksidasyona karşı korur, böylece fonksiyonel proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonunu engeller. Glutasyon (GSH) yabancı bileşiklerin detoksifikasyonu ve aminoasitlerin membranlardan transportunu da sağlar. Glutasyon (GSH) eritrositleri, lökositleri ve göz lensini oksidatif strese karşı korumada hayati öneme sahiptir (131,161).

Ürat: Normal plazma konsantrasyonunda ürat, hidroksil, süperoksit, peroksit radikalleri ve singlet oksijeni temizler. Fakat lipid radikalleri üzerine etkisi yoktur. Ayrıca vitamin C oksidasyonunu engelleyici etkisi vardır (154).

Bilirubin: Bilirubin süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısıdır (154).

Albümin: Albümin LOOH ve HOCl toplayıcısıdır (154).

Seruloplazmin: Seruloplazmin olasılıkla SOD'a benzer mekanizmayla etki gösterir. Ferro demiri (Fe^{2+}) ferri demire (Fe^{3+}) yükseltgeyerek Fenton reaksiyonunu ve böylece hidroksil radikali oluşumunu inhibe eder (154).

Transferrin ve Laktoferrin: Transferrin ve laktoferrin dolaşımdaki serbest demiri bağlarlar (154).

Ferritin: Ferritin dokudaki demiri bağlar (154).

Sistein: Sistein süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısıdır (154).

Ebselen: Ebselen selenyumlu bir bileşiktir. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesini güçlendirir ve lipoksijenaz yolunu inhibe eder (154).

Sitokinler: Sitokinler başta katalaz olmak üzere antioksidan enzimleri aktive ederler. Ancak proteolitik enzimleri aktive ettiklerinden dolayı zararlı da olabilirler (154).

Demir şelatörleri: Demir şelatörleri hücre içine girerek serbest demiri bağlamak suretiyle onu etkisizleştirirler, böylece Fenton reaksiyonunu ve sonuçta hidroksil radikali oluşumunu inhibe ederler. Bu özelliklerinden dolayı reperfüzyonda kullanılmalarının faydalı olduğu kaydedilmiştir (154).

Desferroksamin: Desferroksamin serbest Fe³⁺'ü bağlar (154).

Oksipürinol: Oksipüranol allopürinolün metabolitidir. doğrudan hidroksil radikali ve hipokloriti azaltıcı yönde etki eder (154).

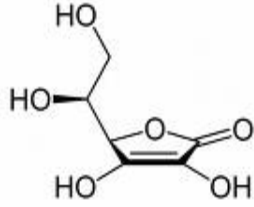
Mannitol: Mannitol hidroksil radikalini toplayıcı etki gösterir (154).

Probukol: Probukol kan kolesterolünü düşürmede kullanılır. Lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonunu kırıcı etkisi vardır (154).

2.5.2.3. Vitamin Antioksidanlar

1. Vitamin C (askorbik asit): Askorbik asit, güçlü indirgeyici aktivitesinden dolayı güçlü bir antioksidandır. Suda çözünür. Lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipitleri oksidasyona karşı korur. Askorbik asit antioksidan etkisinin yanında oksidan etki de gösterir. Antioksidan etkileri yanında organizmada fenton reaksiyonunda ferri demiri ferro demire indirgeyerek hidrojen peroksitle etkileşmeye uygun olan süperoksit radikalının üretimine neden olur. Bu nedenden dolayı serbest radikal reaksiyonlarının önemli bir katalisti veya bir prooksidan olarak değerlendirilir. Ancak bu tip etkisinin sadece düşük

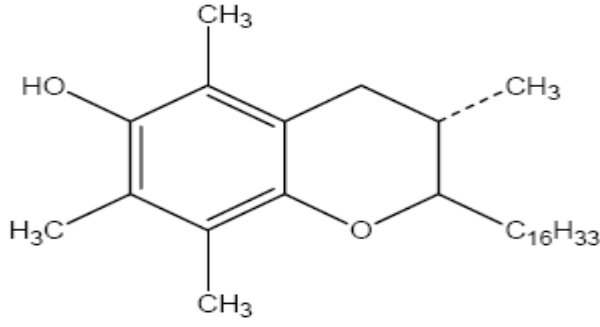
konsantrasyonlarda görüldüğü, yüksek konsantrasyonlarda güçlü bir antioksidan olarak etki ettiği kaydedilmiştir (161).



L-Askorbik asitin kimyasal yapısı

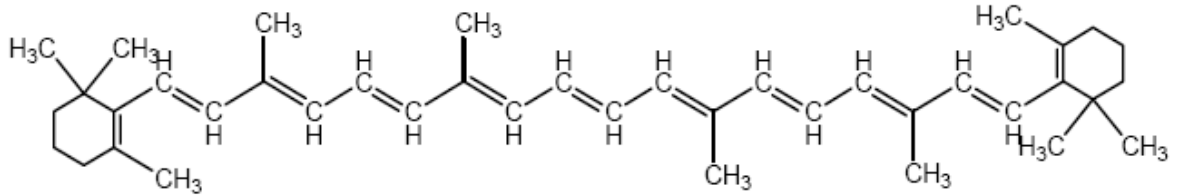
Vitamin C'nin fagositoz için de önemli olduğu gösterilmiştir. Kemotaksik cevabı arttırdığı görülmüş; oksidatif patlama sırasında çevreye yayılan reaktif bakterisidal moleküllerin antibakterisidal etkisini sağlayan intrasellüler konsantrasyonlarında bir azalma yapmadan, oksidatif parçalanma ürünlerinin zarar verici etkilerini önlediği gözlemlenmiştir (162).

2. Vitamin E (α -tokoferol): Çok güçlü bir antioksidandır. Yağda çözünür. En önemli işlevi membran fosfolipitlerinde bulunan poliansature yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturmaktır. Vitamin E süperoksit ve hidroksil radikallerini, singlet oksijeni, lipid peroksit radikallerini ve diğer radikalleri indirger. Vitamin E zincir kırıcı antioksidan olarak bilinir. Lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonu vitamin E vasıtasıyla sonlandırılabilir. Tokoferolun antioksidan etkisi yüksek oksijen konsantrasyonlarında etkilidir. Vitamin E okside olduktan sonra ve parçalanmadan önce askorbik asit ve glutatyon tarafından yeniden indirgenebilmektedir. Vitamin E ve C verilmesinin yaşlı kişilerde ortalama kan lipid peroksit konsantrasyonlarında bir azalma sağladığı saptanmıştır. Glutatyon peroksidaz ile vitamin E, serbest radikallere karşı birbirlerini tamamlayıcı etki gösterirler. Glutatyon peroksidaz oluşmuş peroksitleri ortadan kaldırırken, vitamin E peroksitlerin sentezini engeller (158).



α -tokoferol

3. Vitamin A (β -karoten): Vitamin A'nın ön maddesidir. Yağda çözünür. Serbest radikaller biyolojik hedeflerle interaksiyona girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikallerin oluşumunu önleyerek antioksidan görevi gördüğü saptanmıştır (162).

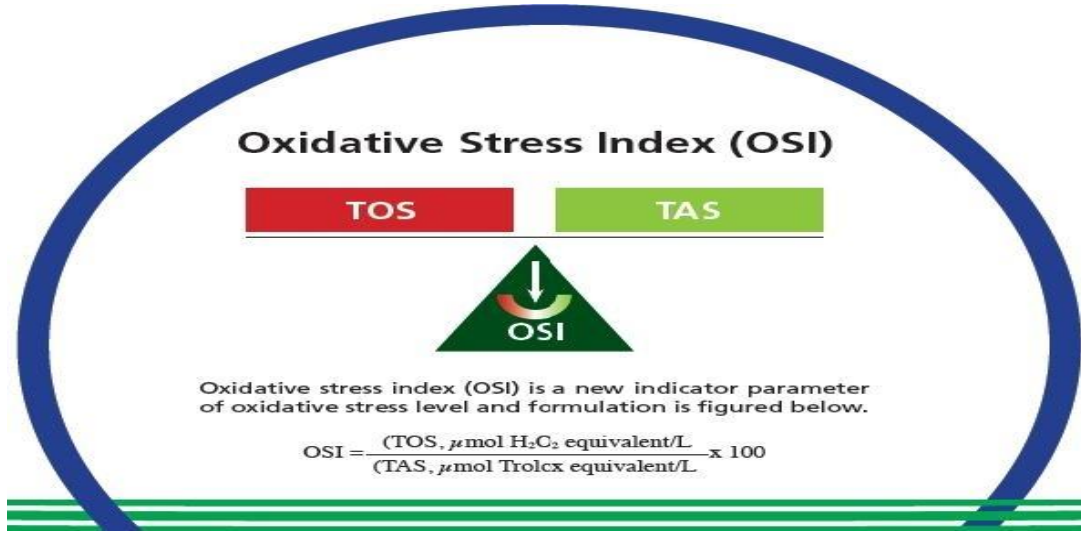


β -karotenin kimyasal yapısı

4. Selenyum: Glutasyon peroksidaz enziminin aktivitesi için gereklidir (162).

2.6.Oksidatif Stres

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur (159). 'Oksidatif stres' olarak adlandırılan bu durum özetle: serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (159).



Şekil 7: Oksidatif stres indeksi(163)

Oksidatif stresin, serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarıyla birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Aterogenez, amfizem/bronşit, Parkinson hastalığı, Duchenne tipi musküler distrofi, gebelik preeklampsis, serviks kanseri, alkolik karaciğer hastalığı, hemodiyaliz hastaları, diabetes mellitus, akut renal yetmezlik, Down sendromu, yaşlanma, retrolental fibroplazi, serebrovasküler bozukluklar, iskemi/reperfüzyon injürisi gibi durumların patogenezinde oksidatif stresin rolünden söz edilmektedir (160,161,162).

2.7.Paraoksonaz /Ariesteraz (PON 1)

Paraoksonaz, ilk olarak 1953 yılında Aldridge W.N. tarafından *p*-nitrofenil asetat, propiyonat ve bütirat'ı hidroliz eden A-esteraz olarak teşhis edilmiştir. 1965 yılında. Ooms A.J. ve Boter HL tarafından, paratyon ve paraokson hidrolizindeki stereospesifliği ile tanımlanmıştır. 1973 'te bir grup Alman araştırmacı, ilk olarak insan serum paraoksonazını genetik olarak saptamıştır. Paraokson, metil paraokson ve klormetil paraoksona yüksek derecede seçicilik gösterdiği için, paraoksonaz olarak adlandırılmıştır. 1985'lere kadar paraoksonazın nörotoksik olan organofosfatlar üzerine etkisi incelenmiş, saflaştırılması yapılmış ve detoksifikasyondaki rolü araştırılmıştır. 1985 yılında Mackness M.I. ve arkadaşları (164), ilk olarak HDL-ayırımı için santrifüj rotorunu geliştirirken, HDL-kolesterol ayırımı esnasında lipoprotein fraksiyonunda ariesteraz aktivitesine rastlamışlardır (154,164).

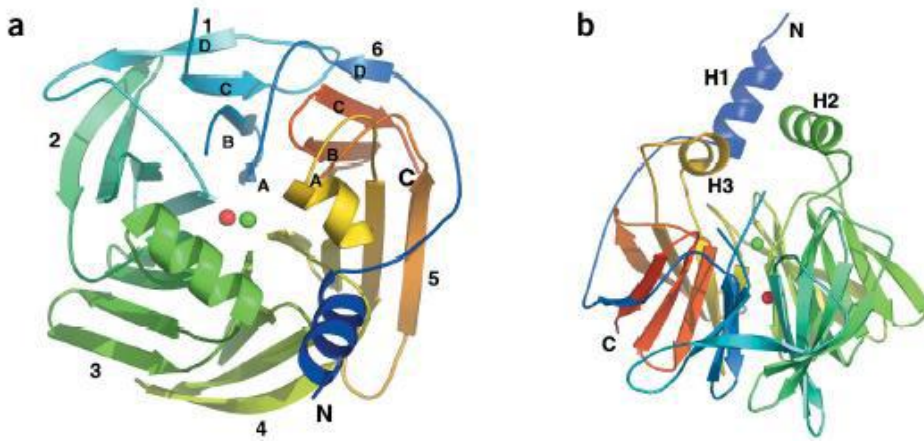
Farklı popülasyonlarda (Fransız, sudanlı vs) polimorfizm analizleri yapılmış ve allelik formları belirlenmiştir. 1987 yılında miyokart infarktüsü (MI) ile paraoksonaz arasındaki ilişki araştırılmış ve MI teşhisinde kullanılacak bir enzim olmadığı anlaşılmıştır (165). 1988 yılında Mackness ve arkadaşları (165). PON1' in HDL üzerinde apo A-I'e bağımlı olarak aktivite gösterdiğini ve 1991 yılında LDL üzerindeki lipoperoksit birikimini azalttığını bulmuşlardır. Sonraki yıllarda, farklı kardiyovasküler hastalıklarda enzim aktiviteleri incelenmiş, lipoproteinlerle ve lipid peroksidasyonu ile ilişkisi araştırılmış ve enzimin aminoasit dizisi belirlenmiştir (166) .

2.7.1.Genetik ve polimorfizm

Paraoksonaz ve arilesteraz her ne kadar iki ayrı enzim olarak algılanırsa da, yapılan çalışmalar ve araştırmalar göstermiştir ki; insan serumunda tek gen ürünü enzim hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip olduğu işlenmiştir. Hatta bu enzimin laktonaz aktivitesine de sahip olduğunu gösteren yayınlarda mevcuttur (167). İnsanda 7. kromozomun uzun kolunda q-21.3 ve q-22.1 arasında tanımlanabilen paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 şeklinde 3 üyesi bulunur. Gelişimsel açıdan bakıldığında, gen duplikasyonu sonucu oluşarak yapısal benzerlik gösteren genlerdir. PON1, PON2 ve PON3 genlerinin memeliler arasında; nükleotid seviyesinde benzerlikleri %81-90 iken aminoasit seviyesindeki benzerlikleri %79-90 dır. PON1'de 106. kodonda (lizin) bulunurken. PON2 ve PON3'te lizin bulunmamaktadır. PON1 ve PON3 genlerinin ürünü plazma da yer alırken, PON2'nin hücre içi yerleşimli olduğu söylenmektedir (168). PON1 de 2 aminoasit polimorfizmi vardır. Bunlardan biri 55. Pozisyonda metionin ile lösin (M/L) aminoasitlerinin yer değişmesiyle, diğeri 192. pozisyondaki arginin ve glutamin aminoasitlerinin yer değiştirmesinden [R/Q(bazı kaynaklarda Q yerine A genotip. R yerine B genotip kullanılmaktadır)] meydana gelir. PON1 promotör bölgesinde bu polimorfizmlerden başka bilinen beş tane daha polimorfizm bulunur. Populasyonlardaki polimorfik dağılım bireyler arasında farklılığa neden olur. Polimorfizm arilesteraz aktivitesini etkilemez, arilesteraz aktivitesi PON1 aktivitesindeki değişikliklerden bağımsız, esas olarak protein konsantrasyonunun göstergesi olarak kabul edilebilir. Yani Paraoksonaz; aktivite polimorfizmi göstermeyen arilesteraz aktivitesine de sahiptir (169). PON1'in 55. pozisyonda lösin (L genotip) yerine metionin (M genotip) gelmesinin aktivite üzerine etkisinin çok az olduğu belirtilmiştir (170). Ancak 192. pozisyondaki arjinin yerine glutamin gelmesi

aktiviteyi en az 8 kat azaltmaktadır. Paraoksonaz enzim aktivitesindeki polimorfizm, PON1192R izoformu, paraoksonu PON1192Q formundan daha hızlı hidroliz ederken, PON1Q192 izoformu diazokson, somon'u daha hızlı hidroliz eder (171).

İnsan serumundan saflaştırılan PON1, minimum 43000 dalton ağırlığında. 354 amino asitten oluşan bir glikoproteindir. Ağırlığının %15.8'ini oluşturan karbohidrat üniteleri (172), 4 farklı konumda proteine bağlı olarak bulunur (173) .

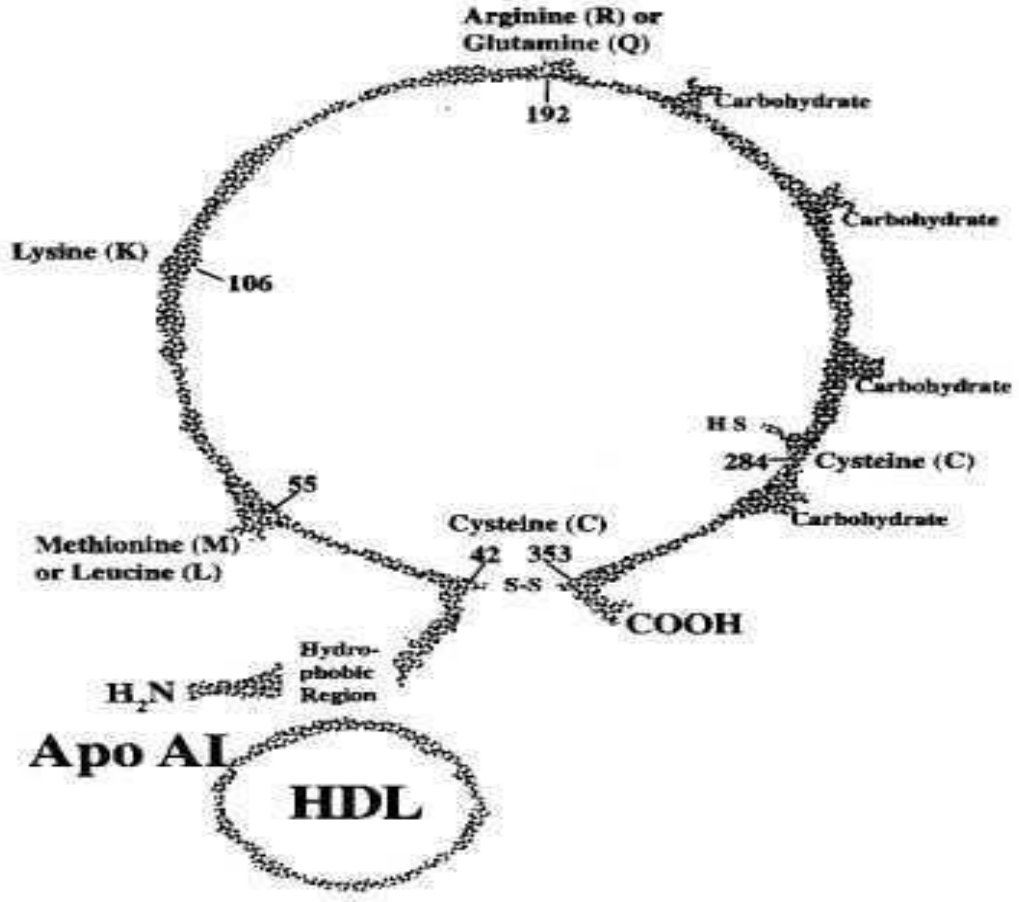


Şekil 8.Paraoksonaz enziminin üç boyutlu görünümü. (a) β-kırmalı tabakalar ve (b) hidrofobik bölgelerin (H1, H2, H3) β-kırmalı tabakalara göre durumu (174).

PON1'in aminoasit bileşimi incelendiğinde, lösin içeriğinin yüksek olmasına karşılık. "kringle" yapısına sahip olacak kadar sistein içermediği görülür (172). Bununla beraber. 42. 284 ve 353.konumlarda yer alan sistein artıklarının, PON1'in yapısal ve fonksiyonel özelliklerine katkıda bulunduğu söylenebilir. Protein yapısında bulunan tek disülfid bağı, polipeptid zincirinin siklik yapıda olmasına neden olmaktadır (173).

KC'de sentezlenen ve dolaşıma verilen PON1'inHDL yapısında yer aldığı bilinmektedir (164). PON1, hidrofobik N-terminal bölgesi aracılığıyla HDL lipidlerine kolayca bağlanabilmektedir (175). PON1'i bağlayan HDL alt birimleri, Apolipoprotein A1(Apo A1) ve Apo J (klusterin) proteinlerini de içerdiğinden, Apo A1 ve Apo J'nin bağlanmada rol oynayabileceği düşünülmektedir (176).

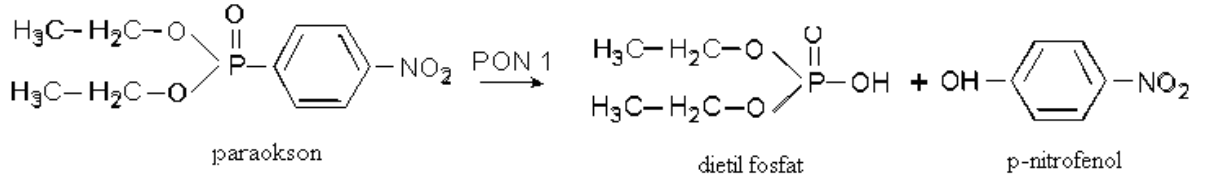
PON1'in başlıca substratları arasında, organofosfat ve organofosfimat bileşikleri, somon, sarin gibi sinir gazları, aromatik karboksilik asit esterler, doymamış alifatik esterleri ve laktonlar sayılabilir (171,173).



Şekil 9. Paraoksonazın yapısı (177)

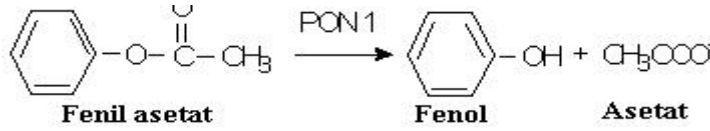
2.7.2. Paraoksonaz Reaksiyonu

Organofosfat bileşiklerinden paratizonun aktif katabolik metaboliti olan paraokson (o.o-dietil-o-p-nitrofenilfosfat), enzime adına verdiği gibi, aktivite tayininde de en çok kullanılan substratlardan birisidir(178).PON1'in hidrolitik aktivitesiyle açığa çıkan p-nitrofenol veya fenolün konsantrasyonu üzerinden, PON1 aktivitesi spektrofotometrik olarak tayin edilebilmektedir (172).



2.7.3. Arilesteraz Reaksiyonu

Aromatik karboksilik asit esterlerinden fenil asetat, enziminin arilesteraz aktivitesinin tayininde sıklıkla kullanılmaktadır.



2.7.4. PON1'in Kinetik Özellikleri

Substrat Konsantrasyonu: PON1'in özellikleri, Michaelis-Menten kinetigine uymasına rağmen; pH, substrat, sıcaklık gibi faktörlerin standardize edildiği deney şartlarında bile, farklı araştırmacılar tarafından farklı K_m değeri tayin edilmiştir (179).

pH ve Sıcaklığın Etkisi: Ratlarda ve insanlarda, plazma ve KC'den saflastırılan enzimlerin benzer optimum pH değerine sahip oldukları gösterilmiştir. Ratlar için optimum pH 8.0-8.5 (180) ve insanlar için 10-10.5 (181) olarak tayin edilmiştir.

Enzimin Aktivatörleri ve İnhibitörleri: Maksimum PON1 aktivitesi için kalsiyum gereklidir. Diğer taraftan, PON1'in organofosfat substratlarına karşı hidrolitik aktivitesi kalsiyuma bağımlı iken; lipid peroksitlerin birikimini önlemede, kalsiyumun gerekli olmadığı bildirilmektedir (171).

Stabilite: İnsan plazmasından saflastırılan enzimin 4 °C'de haftalarca stabil olduğu; hem stabilite ve hem de katalitik hidrolitik aktivite için, ortamda kalsiyum bulunması gerektiği bildirilmektedir (172). Diğer taraftan -40°C'de saklanılan KC dokularında PON1 aktivitesinin en az bir yıl stabil olduğu belirlenmiştir (181).

2.7.5.PON1'in Fonksiyonları

Ksenobiyotik Metabolizması Üzerine Etkisi: Ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunu sağlayan oksidasyon, redüksiyon, hidroliz ve konjugasyon gibi reaksiyonların sıklıkla böbreklerde ve özellikle proksimal tübüllerde gerçekleştiği bilinmektedir(182). İmmunohistokimyasal olarak, glomerüler yumak ve proksimal tübüllerin epitel hücrelerinde lokalize olduğu gösterilen PON1' in, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonuna fonksiyonel katkısının olabileceği düşünülmektedir. Renal epitel hücrelerinde anyon transport sistemleri ve PON1'in benzer intrasellüler dağılıma sahip olması; ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda ve toksik etkilerine karşı organizmanın korunmasında PON1'in önemli rol oynayabileceği görüşünü desteklemektedir (183).

Organofosfatlara Karşı Koruma (Hidrolitik Aktivite): PON1'in en iyi bilinen fonksiyonu, hidroliz yoluyla, organofosfat türevi sinir gazlarını ve insektisitleri zararsız hale getirmesidir (184).İnsektisit olarak yaygın olarak kullanılan paratiyon ve klorpiroposokson gibi organofosfat bileşikleri ile somon ve sarin gibi sinir gazları, PON1'in başlıca substratlarıdır (171,173).Ancak, memelilerde bulunan PON1'in bu substratlara karşı afinitesi düşük olduğundan, tarımsal alanda çalışanlarda organofosfat zehirlenmelerine sık rastlanır. Bununla beraber, kronik olarak düşük dozda organofosfat türevlerine maruz kalanlarda, PON1'in daha etkili olduğu bildirilmektedir (184).

Organofosfatlara karşı koruma, PON1'in sadece kan veya doku düzeylerine değil; izoenzimlerine de bağlıdır. PON1'in, organofosfatları ve diğer organik esterleri hidroliz edebilme kapasitesi, kişiler arasında geniş varyasyon gösterir. R tipi, Q tipine göre paraoksonun hidrolizinde daha etkili olmasına rağmen; organofosfatların çoğu, Q izoenzimi ile daha iyi hidroliz edilirler (173).Organofosfatlar, PON1'in yanı sıra, sinapslarda ve nöromuskülerkavşaklarda bulunan psödokolinesteraz ve asetilkolinesteraz gibi Besterazların da substratlarıdır. Bu enzimler, organofosfatlar tarafından irreversibl olarak inhibe edildiklerinden; PON1 dolasındaki organofosfatları hidroliz etmek suretiyle, sinir sistemini koruyan bir ajan olarak da görev yapmaktadır (185).

Bakteriyal Endotoksinlerden Kaynaklanan Toksisiteye Karşı Koruma: Son yıllarda, HDL kompleksinin, gram negatif enfeksiyonlar sırasında gelişen endotoksemiye karşı

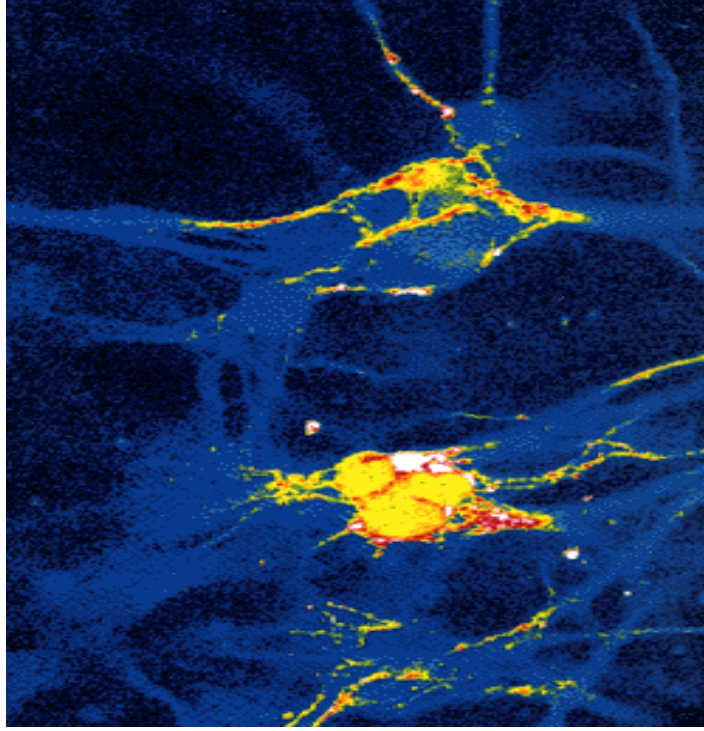
savunmada rol oynadığı; bakteriyal lipoprotein polisakkarid ile makrofaj spesifik protein CD14 arasındaki etkilesimin, HDL tarafından henüz bilinmeyen bir mekanizmayla önlediği düşünülmektedir. Böylece, KC ve böbrek yetmezliğine, septik şokun çeşitli semptomlarına ve hatta ölüme yol açabilen TNF-I,IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin salınımı engellenmektedir. PON1'in sitokinlerin salınımının önlenmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (173).

LDL ve HDL Oksidasyonunun Önlenmesi: Oksidatif stres altında lipid peroksidasyonu sadece LDL'de değil; HDL'deki lipidlerde de meydana gelmektedir. PON1'in hem LDL'yi, hem de HDL'yi oksidasyondan koruduğu bildirilmiştir (171).PON1'in HDL vasıtasıyla antioksidan etkiye katkıda bulunduğu ve HDL'nin inhibitör etkisinde, metal iyon selasyonu ve/veya peroksidaz benzeri aktivite ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. HDL-PON1, uzun zincirli okside fosfolipidleri hidroliz edebilme yeteneğine sahiptir (186). HDL'nin LDL oksidasyonu üzerine koruyucu etkisinin öncelikle PON'dan kaynaklandığı düşünülmektedir.PON1'in, Cu^{+2} 'nin indüklediği lipoprotein oksidasyonunu in vitro olarak inhibe ettiği ve nonkompetitif PON1 inhibitörlerinin serbest radikal oluşumunu ve Cu^{+2} 'nin indüklediği HDL oksidasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, PON1'in makrofajlardan kolesterol çıkışını arttırdığı da bildirilmiştir (186).

PON1 Alloenzimlerinin (Q ve R) LDL Oksidasyonundaki Yeri: PON1 Q ve PON1 R alloenzimlerinin, paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesine sahip olduğu ve PON1 Q'nun, LDL'yi oksidasyondan korumada R alloenzimine göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (171).

Klinik Önemi: Son yıllarda yapılan çalışmalarla, aterosklerozun patogeneğinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Serumda bulunan LDL, oksidasyona maruz kalarak aterojenik şekli olan okside LDL formuna dönüşmekte ve okside ürünlerin makrofajlarda birikimiyle köpük hücreleri oluşmakta; böylelikle endotelyumda yağ çizgileri meydana gelmektedir. Son olarak da aterom plağı gelişmektedir (187). Bu sürecin, başlangıç aşamasında serum PON aktivitesinin koruyucu rol oynadığını ileri sürmüştür. Bu nedenle, LDL'nin oksidatif modifikasyonunun önlenmesi ateroskleroza karşı savunmada öncelikle gereklidir (171) PON1, sadece lipoproteinlerle ilişkili peroksidlerin(kolesteril linoleat hidroperoksidler) değil, aynı zamanda H_2O_2 üzerine de etkilidir. H_2O_2 ateroskleroz oluşumu sırasında arteriyel duvar hücreleri tarafından üretilen başlıca reaktif oksijen metabolitidir ve oksidatif stres sırasında daha potent radikallere dönüştürülerek LDL oksidasyonuna neden olur. HDL ile ilişkili PON1'in H_2O_2 'yi hidroliz edebilme özelliği ateroskleroz sırasında

oluşan oksidanların elimine edilmesinde önemli rol oynayabilir (17).Ayrıca. Tip 1 Diyabetes Mellitus'lu (164) ve kronik renal yetmezlikli hastalarda (188) PON1 aktivitelerinin düştüğü bildirilmiştir.



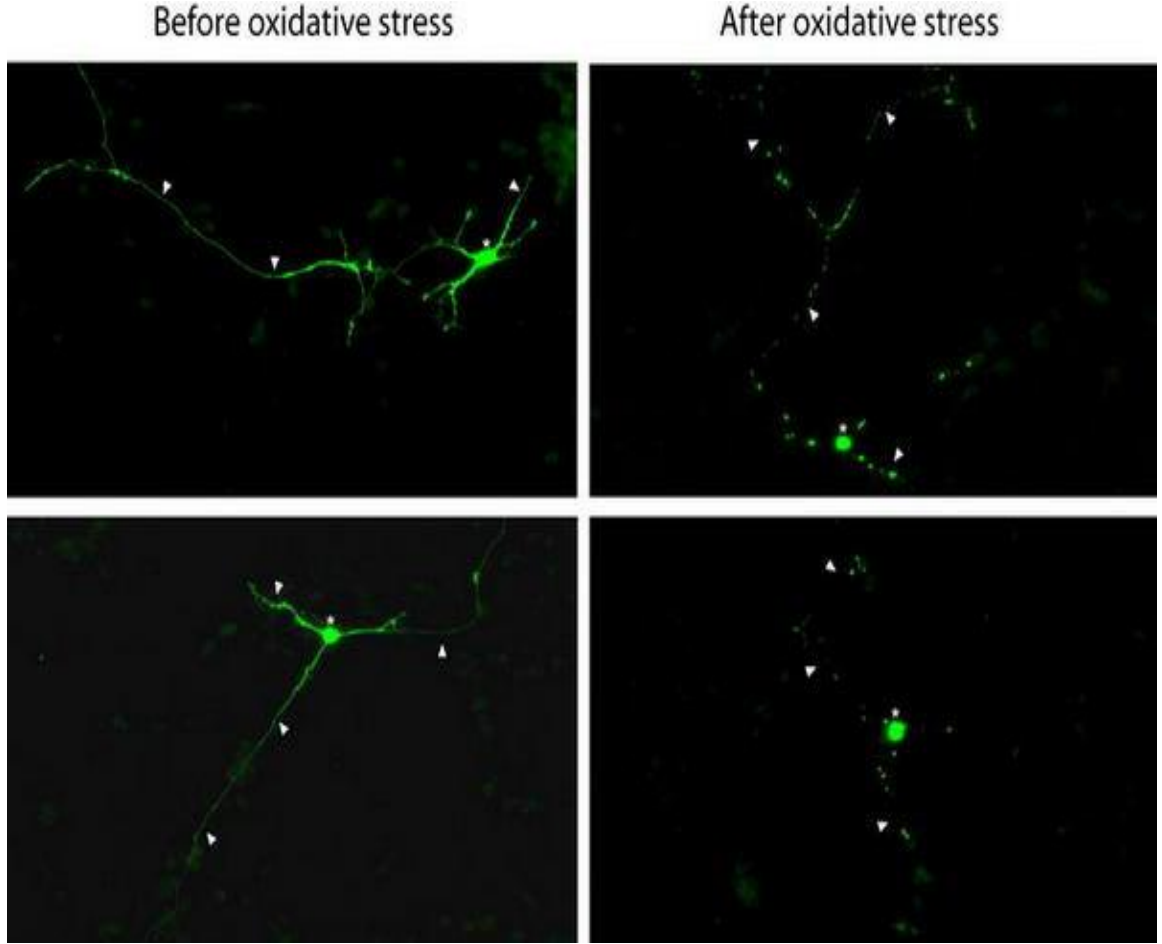
Şekil 10.Parlak nöron hücresi yaşamını sürdürebilmesi için gerekli sinir büyüme hormonuna ulaşamadığı 3 saat sonrasında serbest radikal aktivitesinde bir artış gözlenir. Bu serbest radikaller nöronların ölümünde rol oynuyor olabilirler ve muhtemelen nörodejeneratif hastalıklara yol açabileceği düşünülmektedir.(189)

2.8. İskemik İnme İle Oksidatif stres ve Antioksidan İlişkisi

Serebral iske mi fizyopatolojisinde yer alan serbest radikal oluşumu, lipid peroksidasyonu, eksitotoksite ve aşırı kalsiyum yüklenmesi gibi mekanizmaların aydınlatılması inme tedavisinin hedefleri arasındadır (2,3).Bu mekanizmalar birbirleriyle karmaşık bir ilişki içindedir ve programlanmış hücre ölümü, nekroz gibi hücre ölüm mekanizmalarını tetiklerler. Beyin yüksek oksidatif mekanizma ve yoğun glutamaterjik sinaptik aktivite nedeniyle diğer dokulara göre özellikle eksitotoksisiteye ve serbest radikal hasarına duyarlıdır (2,3,4,5). Glutamat beyindeki en önemli eksitatör nörotransmitterdir.

İskemiye maruz kalan nöronlarda dakikalar içinde ekstrasellüler glutamat konsantrasyonu artar (190).

Ekstrasellüler glutamat artışı N-metil-D-aspartat reseptörlerinin aktivasyonuna, bu da nöron içine Na^+ , Cl^- ve H_2O 'nun girmesine neden olur ve sonuç olarak hücrede şişme meydana gelir(191). NMDA reseptörlerinin aşırı miktarda glutamata maruz kalması sonucunda nöron içine aşırı Ca^{++} girerek serbest radikal oluşumu ile gecikmiş hücre ölümüne neden olur (2,4,192,193). Oksidatif stresin aktif serbest oksijen radikallerinin yüksek miktarda oluşması anlamına geldiği ve lipid peroksidasyonunun iskemik hasarda önemli bir rol oynadığı şu anda genel olarak kabul edilmektedir. Hücre membran fosfolipidlerinin peroksidasyonu, intrinsik antioksidan savunma sistemi tükendiği zaman (yeterli olmadığı) ve enerjetik uyuşma için gereken miktar tam olarak yerine konamadığı zaman hücre içi serbest radikal bileşiklerinin patolojik olarak artışına yol açar. Başka bir ifade ile hücredeki denge oksidanlar lehine bozulduğu zaman oksidatif stres oluşur (6). Serbest oksijen radikalleri kan beyin bariyerini yıkarak beyin ödeme, iskemik bölgeye inflamatuvar hücrelerin girmesine ve kan akımının bozulmasına neden olurlar (5).



Şekil 11. Oksidatif stresten önce ve sonra ki nöron hücresinin görünümü (194).

Lipid peroksidasyon ürünlerinin anlamlı artışı ya da plazmadaki bazı antioksidanların anlamlı azalışı strok hastalarında rapor edilmiştir ve strokda oksidatif stresin varlığı bu belirtilerle değerlendirilmiştir. Serbest oksijen radikal süpürücüleri gibi internal antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz ve katalazı içerir. Glutatyon, askorbik asit ve vitamin E'den oluşan diğer antioksidanlar ayrıca serbest radikallerin detoksifikasyonuna da dahil olurlar. Perfüzyon takip etsin veya etmesin, serebral iskemi süresince, oksijen radikallerinin çok fazla üretimine bağlı olarak antioksidatif savunma mekanizmaları yetersiz kalır, detoksifikasyon sistemi inaktive olur ya da antioksidanlar tükenir. Sonuçta oluşan dengesiz oksidatif stres, primer olarak serebral mikrodolaşımı azaltıp membran fosfolipidlerinin peroksidasyonunu başlatarak doku hasarını ağırlaştırır. Reaktif oksijen türleri(ROS), iskemik hasarın gelişiminde önemli bir rol oynar. ROS ya hücresel 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(195).

Lipid peroksidlerinin, intraselüler birikiminin eritrositlerin bozulmasını artırdığı bilinmektedir. Bozulan eritrositlerin membranlarında lipid peroksidasyonu artacağından MDA düzeyi de artmış olacaktır. Çünkü MDA lipid peroksidasyonunun son ürünüdür (195).

İskemik inmede serbest oksijen radikallerinin etkisinin iyi bilinmesine karşın antioksidan mekanizmaların süreçteki rolleri henüz netlik kazanmamıştır (196).Serum PON aktivitesindeki değişiklikler ile inme, tip 2diyabetes mellitus, Parkinson hastalığı, familyalhiperkolesterolemi, geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı ve postmenapozal kadınlarda kemik kütlesi azalması gibi bir dizi patofizyolojik durumla ilişkilendirilmiştir (197,198).

3.MATERYAL ve METOD

3.1. Çalışmaya Alınan Olgu ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi

Bu çalışma, Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde Akut iskemik inme teşhisi konan hastalardan klinik değerlendirmeler için rutin olarak alınan kan örnekleri üzerinde yürütüldü. Hasta yakınından alınan anamneze göre daha önce iskemik inme veya diğer serebrovasküler rahatsızlık geçirmiş olanlar çalışmaya alınmadı. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 18.05.2012 tarih, 03 no'lu oturum 24 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Akut iskemik inme geçiren hastaların demografik özelliklerini belirlemek için; yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus öyküleri ve daha önce iskemik inme geçirip geçirmediği gibi demografik bilgiler veri formlarına kaydedildi.

3.1.1. Çalışma Grubu

Çalışma dönemi boyunca acil servise Akut iskemik inme nedeni ile başvuran 51 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Çalışmaya dâhil edilen bilinci yerinde olgular, çalışmanın amacı ve yapılacak işlem hakkında bilgilendirildi. Bilinci kapalı olan olguların ise birinci derecede hamileri bilgilendirilerek onayları alındı. Daha sonra çalışmaya katılma ile ilgili yazılı olarak onam alındı.

3.1.2.Olgu Dâhil Etme Kriterleri

İlk defa akut iskemik inme geçirmiş ve Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Haziran 2012- Kasım 2012 arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki Acil servisine başvuran 100 akut iskemik cerebrovasküler atak geçiren hasta başvurdu. Bu olguların 49 (%51) tanesi önceden cerebrovasküler atak geçirme öyküsü olduğu için çalışmaya alınmadı. 51 hasta (%49) ise ilk defa akut cerebrovasküler atak geçiren hastalar idi ve bunlar çalışma kapsamına alındı.

3.1.3.Olgu Dışlama Kriterleri

Daha önce akut iskemik inme geçiren hastalar, düzenli alkol kullanma öyküsü olan hastalar, araştırmaya katılmak istemeyen, sonradan araştırmadan çıkmak isteyen olgular, uyutucu-uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanımı hikâyesi olanlar, son bir ay içinde herhangi bir ameliyat geçiren hastalar, 4 hafta öncesine kadar özel bir diyet uygulayanlar, son 24 saat içerisinde radyolojik tetkik yapmış olanlar çalışmaya dâhil edilmedi. Son bir ayda miyokart enfarktusu geçirenler, öncesinde koroner arter baypas veya perkutan koroner girişim uygulananlar, sol ventrikul sistolik disfonksiyonu olan (EF: %40'ın altı), orta-ileri kalp kapak hastalığı, sinus dışı ritimler, miyokardit ya da perikardit, doğumsal kalp hastalıkları, kronik obstruktif akciğer hastalığı veya kor pulmonale, kronik sistemik hastalığı ve neoplastik hastalığı olanlar, antioksidan ilaç ve alkol kullananlar çalışmaya alınmadı.

3.1.4.Kontrol Grubu Seçme Kriterleri

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

3.2.Örneklerin Hazırlanması ve Ölçümler

Araştırmaya dâhil edilen çalışma ve kontrol grubu hastalarından heparinize edilmiş vakumlu tüpe 5 ml kan alındı. Alınan kan örnekleri en kısa zamanda biyokimya laboratuvarında bulunan Hettich marka santrifüj cihazında 4000 devir/dakika hızda 5 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Plazma örnekleri -80°C derin dondurucuda saklanarak muhafaza edildi. Ölçümlerin yapılacağı zaman tüm plazma örnekleri oda ısısına getirildikten sonra çalışıldı.

3.2.1.Kullanılan Cihazlar

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

3.2.2.Toplam Antioksidan Statü (TAS)

TAS, Relassay tam otomatik ticari ölçüm kiti ile yapıldı. Kitler uyumlu otomatik biyokimya analizörüne (Abbott Aeroset, USA) uyarlanarak çalışıldı. Bu ölçüm yönteminde 2.2'-Azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) radikali (ABTS radikali) kullanılmaktadır. ABTS radikali, antioksidan konsantrasyonuna ve antioksidan kapasiteye göre mavi ve yeşil rengini kaybetmektedir. Bu renk değişikliği, absorbans değeri 660 nm'de ölçülerek değerlendirme yapılmaktadır. Bu ölçüm metodunun prensibi hidrojen peroksit varlığında ABTS molekülünün oksitlenerek karakteristik mavi-yeşil renkli ABTS radikaline dönüşmesine dayanmaktadır. Renk değişimi ile örnek içindeki antioksidan miktarı arasında ters ilişki bulunmaktadır. Reaksiyon hızı standart yöntem olan Trolox ile kalibre edilmektedir. Birimi “mmol Trolox Eq/L” şeklinde hesaplanır (199).

3.2.3.Toplam Oksidan Statü (TOS)

TOS, Relassay tam otomatik ticari ölçüm kiti ile yapıldı. Kitler, uyumlu otomatik biyokimya analizörüne (Abbott Aeroset, USA) uyarlanarak çalışıldı. Bu yöntemle göre örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyon oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xilenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Birimi “µmol H₂O₂ Eq/L” olarak belirtilmiştir (200).

3.2.4.Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Toplam Oksidan Seviye (TOS) / Toplam Antioksidan Kapasite (TAS) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı (201).

3.2.5.Paraoksonaz Aktivitesinin Ölçümü

Bazal serum paraoksonaz aktivitesi sodyum klorurun yokluğunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Paraokson hidroliz (diethyl-p-nitrophenylphosphate) hızı, 371 derecede ve 412 nanometrede absorbans ortaya çıkan p-nitrophenol pH 8'de molar absorpsiyon katsayısından (17000/mol/l/cm) hesaplandı (164). SPA unite/litre (U/L) olarak ifade edildi.

Değişkenler hastaların yaş, cins, boy kilo sigara kullanımı, kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ile diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve hiperlipidemi öyküsü kaydedildi. Ayrıca, grupları etkileyebileceği düşünülerek açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserit, LDLK ve HDLK ölçümleri kaydedildi.

3.2.6.Arelesteraz aktivitesi

Arilesteraz aktivitesi ölçümleri için ise 2 mM CaCl₂ ihtiva eden 100 mM Tris-HCl; pH=8 tamponu kullanılarak; substrat olarak paraokson yerine son konsantrasyonu 13 mM olacak şekilde fenilasetat ilave edilmistir ve arilesteraz'ın enzimatik hidrolizi sonucu oluşan fenol 270 nm de Jasco V-530 UV/VİS spektrofotometresinde dakikalık fenol oluşum absorbansı ölçülmüştür. Molar absorpsiyon katsayısı 1310 (ε) alınarak (203,204,205) arilesteraz aktivitesi için 1 ünite, 1 mikromol fenol/ml serum/dk. olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada numune volümü 400 kat dilüe edilerek çalışılmıştır. Sonuçlar yine paroksanazdaki enzim aktivitesi formülüne göre hesaplandı ve U/L olarak değerlendirildi.

Reaktif 1 tekrar hazırlanıp fenotipik ayırım için içerisine 1M NaCl ilave edilerek paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesi için tekrar çalışıldı. Sonuçlar yine yukarıdaki gibi hesaplandı.

3.2.7.İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 11.5 (Statistical Package for the Social Sciences 11.5. SPSS Inc. Chicago. IL. USA) paket programıyla değerlendirildi. Kolmogorov-Smirnov Z testi ile grupların dağılımı değerlendirildi. Kontrol ve hasta grubun karşılaştırılmasında bağımsız t testi kullanılarak sonuçların yorumunda önemlilik düzeyleri olarak $P < 0.05$ - $P < 0.01$ olarak alındı.

4.BULGULAR

Elli bir akut iskemik inme atağı geçiren hasta ile benzer demografik özelliklere sahip sağlıklı kırk dokuz kişiden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 100 kişi üzerinde yürütülen bu çalışmada, inme ve kontrol gruplarında alyuvar sayısı (RBC), hemoglobin miktarı (HGB), hematokrit değeri (HCT%), ortalama alyuvar hacmi (MCV), ortalama alyuvar hemoglobini (MCH), ortalama alyuvar hemoglobin yoğunluğu (MCHC), alyuvar dağılım genişliği [(RDW), Tablo 3] ile trombosit sayısı (PLT), ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit/plateletcrit (PCT), trombosit dağılım genişliği (PDW) otomatik cell-counter'de (Tablo 4) belirlendi. Ayrıca, total antioksidan statü (TAS), total oksidan statü (TOS), oksidatif stres indeksi (OSI) değerleri ile paraoksidanaz ve arilesteraz (ARES) enzim aktiviteleri (Tablo 5) spektrofotometrik yöntemle ticari kit kullanılarak belirlendi.

İnme ve kontrol gruplarında eritrosit indekslerinden MCV ve RDW değerleri (Tablo 4) ile trombosit indekslerinden MPV değerleri (Tablo 5) arasında önemli düzeylerde ($p<0.024$ - $p<0.007$) farklar olduğu; ancak aynı grupların RBC, HGB, HCT%, MCH ve MCHC değerleri arasında önemli bir farklılık bulunmadığı gözlemlendi. Kontrol ve inme gruplarında TAS, TOS ve OSI değerleri ile PON1 aktiviteleri arasında istatistiksel olarak önemli düzeylerde farklılıklar ($p<0.05$ - $p<0.001$) olduğu, ancak ARES aktivitesi bakımından aynı gruplar arasında önemli bir farklılık bulunmadığı gözlemlendi (Tablo 3).

Tablo 3. Kontrol ve İnme Gruplarında TAS, TOS, OSI değerleri, PON1 ve ARE aktiviteleri ve Bunların Karşılaştırılması*.

<i>Parametreler</i>	Kontrol Grubu	İnme Grubu	<i>t-değeri</i>	<i>p-değeri</i>
	X±SS	X±SS		
TAS , <i>mmol Trolox eqv/L</i>	28.09±6.16	25.56±6.36	2,02	0,046
Min-Maks.	18.81-43.06	12.56-38.46		
TOS , <i>mmol H₂O₂ Eqv/L</i>	0.80±0.29	1.03±0.36	3,44	0,001
Min-Maks.	0.11-1.30	0.57-1.99		
OSI , <i>arbitrary unit</i>	2.86±1.08	3.57±1.50	2,73	0,007
Min-Maks.	1.02-6.02	1.43-7.12		
PON1 , <i>U/dL</i>	131.06±25.89	125.34±32.73	4,61 ¹	0,042
Min-Maks.	81.68-172.09	83.70-196.75		
ARE , <i>U/dL</i>	112.44±20.09	105.51±15.49	1.93	0,053
Min-Maks.	79.35-160.06	69.16.44-146.70		

*Ortalama±standart sapma (X±SS), Minimum-Maksimum (Min-Maks) Değerler. ¹Leven's Testi

Tablo 4. Kontrol ve İnme Gruplarında Eritrosit İndeksleri ile Bunların Karşılaştırılması*.

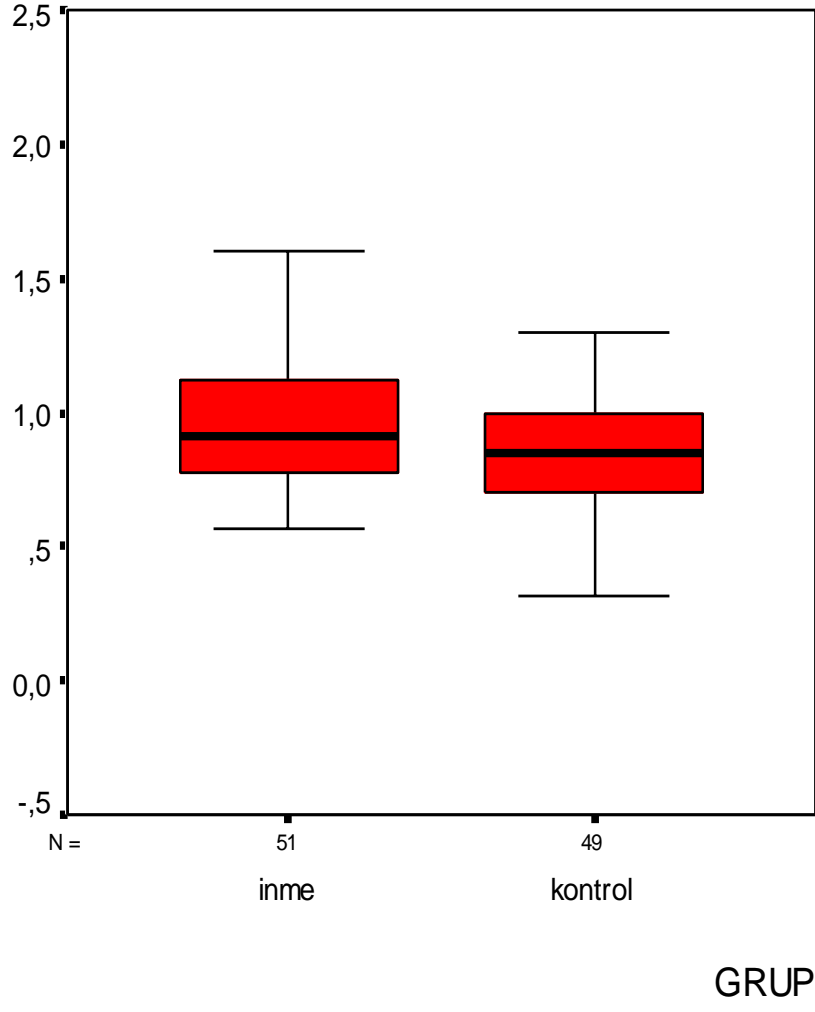
<i>Parametreler</i>	Kontrol Grubu	İnme Grubu	<i>t-değeri</i>	<i>p-değeri</i>
	X±SS	X±SS		
RBC , 10 ⁶ ·µl ⁻¹	4.78±0.73	4.62±0.67	1.28	0.202
<i>Min-Maks.</i>	3.29-5.89	3.14-7.05		
HGB , gr.dL ⁻¹	13.40±1.76	13.99±2.33	1,01	0,315
<i>Min-Maks.</i>	9.39-17.05	4.55-19.20		
HCT , per cent	42.29±5.06	42.02±7.54	0,210	0,834
<i>Min-Maks.</i>	31.19-53.66	13.57-63.05		
MCV , Fl	88.72±6.27	91.60±7.70	2,05	0,043
<i>Min-Maks.</i>	70.01-107.00	70.87-109.80		
MCH , pg	28.09±2.39	28.53±3.03	0,810	0,420
<i>Min-Maks.</i>	20.74-35.20	20.30-35.48		
MCHC , g.dL ⁻¹	31.64±1.00	31.16±1.53	1,82	0,071
<i>Min-Maks.</i>	29.41-33.81	28.60-34.54		
RDW , per cent	13.10±1.48	14.21±3.09	2,29	0,024
<i>Min-Maks.</i>	10.75-17.55	11.00-33.42		

*Ortalama±standart sapma (X±SS), Minimum-Maksimum (Min-Maks) Değerler.

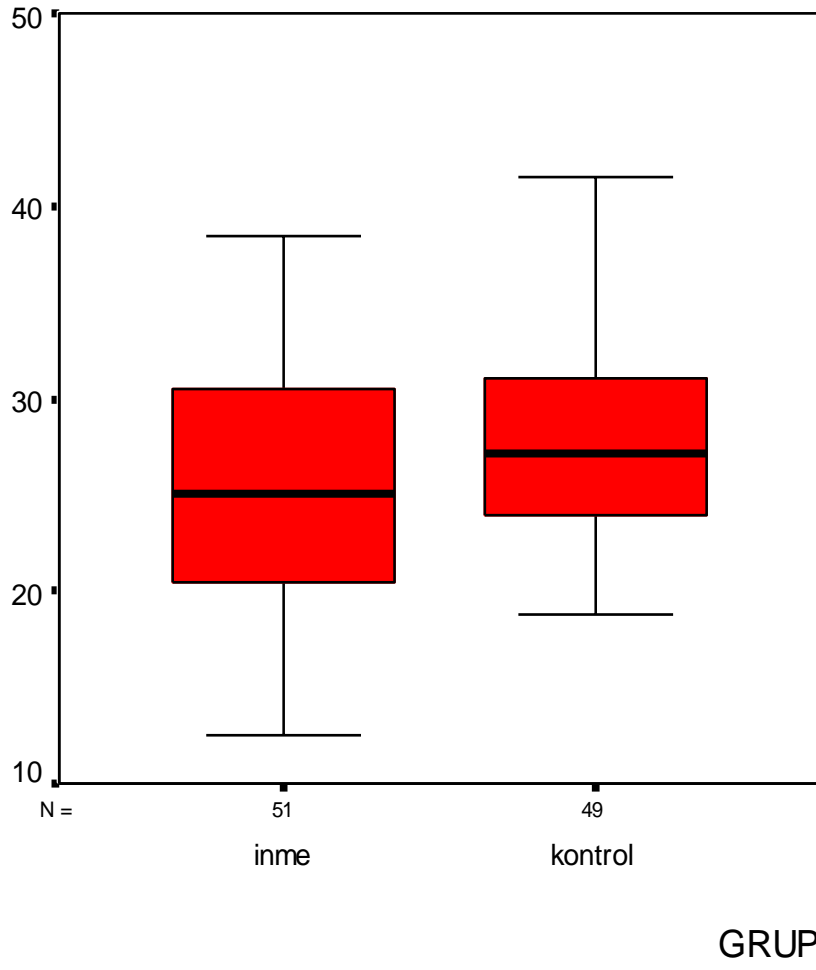
Tablo 5. Kontrol ve İnme Gruplarında Trombosit İndeksleri ile Bunların Karşılaştırılması*.

<i>Parametreler</i>	Kontrol Grubu	İnme Grubu	<i>t-değeri</i>	<i>p-değeri</i>
	X±SS	X±SS		
PLT , 10 ³ .µL ⁻¹	265.52±43.24	259.07±66.36	0.572	0.568
<i>Min-Maks.</i>	152.10-457.20	79.07-448.10		
MPV , fL	7.63±1.12	8.32±1.36	2.76	0,007
<i>Min-Maks.</i>	5.63-10.28	6.12-13.85		
PCT , %	0.22±0.03	0.23±0.04	0.520	0.604
<i>Min-Maks.</i>	0.14-0.30	0.15-0.34		
PDW , fL	7.74±1.17	8.15±1.34	1.61	0.109
<i>Min-Maks.</i>	5.75-10.30	5.51-11.94		

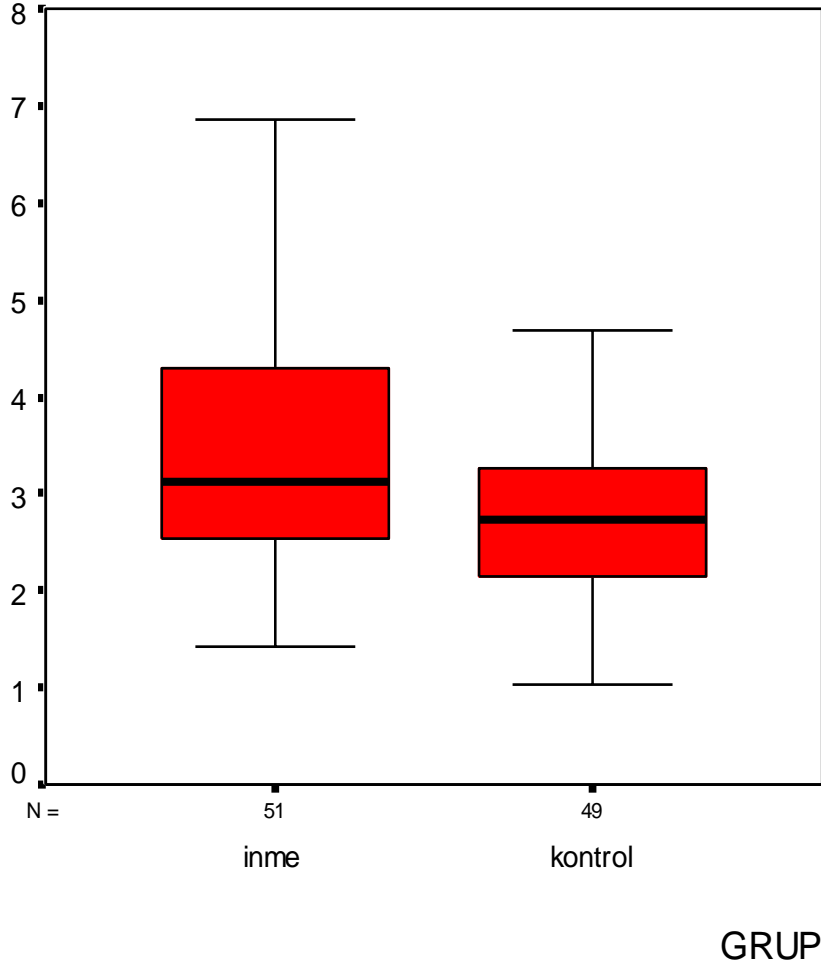
*Ortalama±standart sapma (X±SS), Minimum-Maksimum (Min-Maks) Değerler.



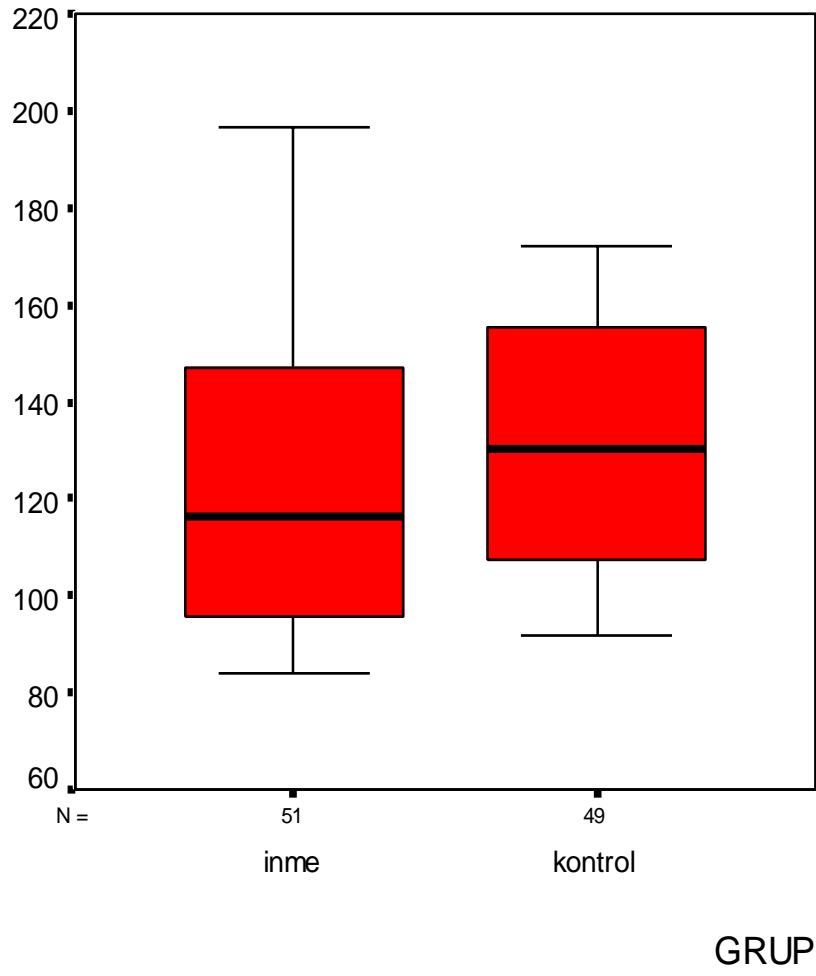
Şekil 12. İnme ve kontrol grubunda TOS düzeyleri



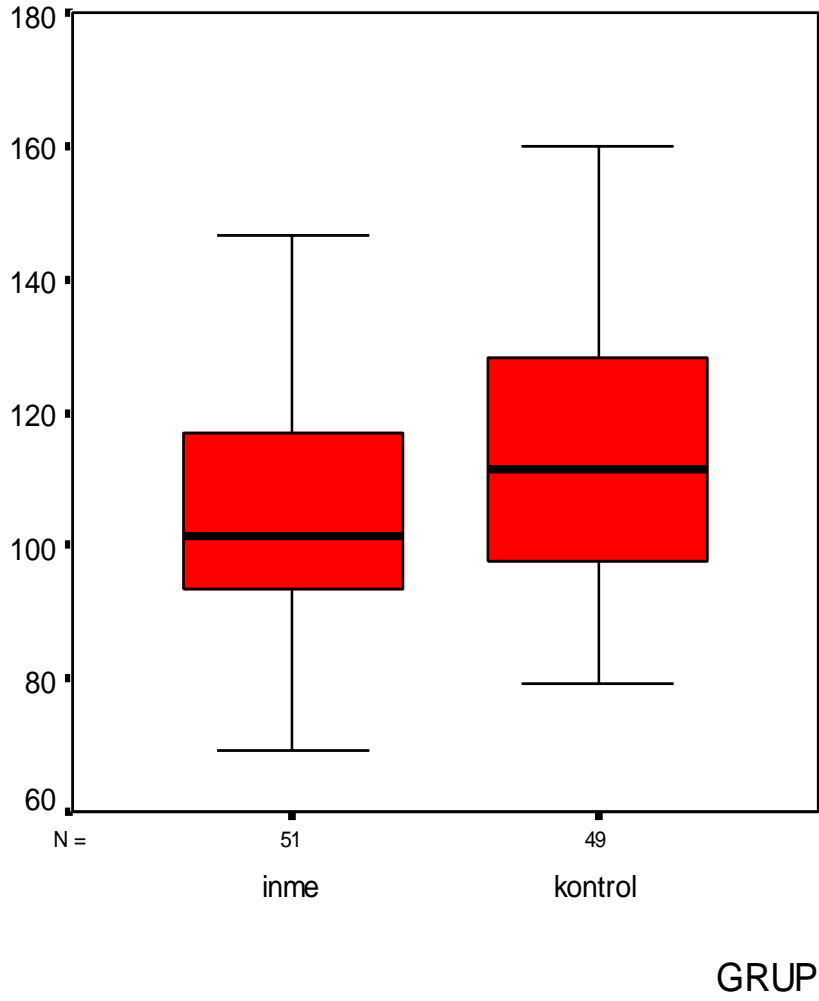
Şekil 13. İnme ve kontrol grubunda TAS düzeyleri



Şekil 14. İnme ve kontrol grubunda OSI düzeyleri



Şekil 15. İnme ve kontrol grubunda PON1 düzeyleri



Şekil 16. İnme ve kontrol grubunda ARE düzeyleri

5. TARTIŞMA

İskemik inmede serbest oksijen radikallerinin etkisinin güncel literatürde tartışılmasına karşın antioksidan mekanizmaların süreçteki rolleri henüz netlik kazanmamıştır (196). Bir antioksidan enzim olan PON1, HDL ve düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) oksidasyonunu inhibe ederek HDL fonksiyonunu korumakta, makrofajlardan selüler kolesterol salınımını azaltarak okside olmuş LDL etkilerini azaltmakta ve aterosklerotik lezyonlardaki lipid peroksit düzeylerini düşürmektedir (197) Serum PON aktivitesindeki değişiklikler ile inme, tip-2 diyabetes mellitus, Parkinson hastalığı, familyal hiperkolesterolemi, geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı ve postmenopozal kadınlarda kemik kütlesi azalması gibi bir dizi patofizyolojik durumla ilişkilendirilmiştir (197,198). Özellikle iskemik inmeli hastalarda, yaş ve cinsiyet açısından neredeyse eşleştirilmiş kontrol grubuna göre, istatistiksel açıdan önemli oranda daha düşük PON aktiviteleri rapor edilmiştir. Kim ve ark (175), Kore’li iskemik inmeli hastaların kanlarında kontrol grubuna kıyasla azalmış serum PON1 aktivitesi tesbit ederek azalan PON aktivitesinin iskemik inme için bir risk faktörü olabileceğini bildirmişlerdir. Demirdöğen ve ark (212), iskemik inmeli hastalarda yapmış olduğu çalışmada azalan PON1 aktivitesine, PON1 polimorfizmin eşlik etmesinin, inme için önemli bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Kırbaş ve ark (213), iskemik inmeli hastalarda yapmış olduğu çalışmada istatistiksel açıdan önemli oranda düşük serum PON aktivitesi ve artmış MDA seviyeleri tespit etmişlerdir. Trombositler fokal serebral inmenin gelişiminde, inme semptomlarını başlatan tromboemboliye katılarak rol oynayabilirler. Serebral iskemi geciren hastalarda serebral arterlerdeki trombosit içeren okluzyonlar anjiyografi ile görüntülenmiştir (119,120).

İnme, serebral bir damarın tıkanması ya da yırtılması sonucu beyin parenkiminde kanama ile oluşan ve insanlarda sakatlığa yol açan bir sendrom olarak tanımlanabilir. Bu tanım çerçevesinde serebral infarkt, primer intraserebral hemoraji, intraventriküler hemoraji ve subaraknoid kanamaların çoğu inme kapsamına girmektedir (1). İskemik inme fizyopatolojisinde önemli yeri olan serbest radikaller, aynı zamanda Alzheimer gibi diğer nöron hasarı hastalıkların patogenezinde de önemli rol oynarlar. Bu nedenle oksidatif stres,

eksitotoksite ve lipid peroksidasyon mekanizmasının aydınlatılması inme vakalarına klinik yaklaşımda önemli katkı sağlayabilir. Ayrıca yüksek oksidatif süreç ve yoğun sinaptik aktivite nedeniyle beyin, diğer dokulara göre eksitotoksisite ve serbest radikallerin oksidatif hasarına karşı daha duyarlıdır (2,3). Hücre ve dokularda oksidan-antioksidan denge, oksidanlar lehine bozulduğu zaman oksidatif stres oluşmaktadır (6). Hücre zarı fosfolipidlerinin peroksidasyonu nedeniyle, intrinsik antioksidan savunma sistemi yetersiz hale gelirse, hücre içi serbest radikal bileşikler artar; oksidan-antioksidan denge, oksidanlar lehine bozulur ve oksidatif stres oluşur (6). Beyin dokusunda kan akımının azalması ile oluşan iskemi ve artan serbest radikaller, kan beyin bariyerini yıkarak beyinde ödem oluşmasına ve etkilenen bölgeye inflamatuvar hücrelerin girmesine yol açabilir (5,6).

Deneysel serebral iskemi modelinde, oksidatif stresin iskemik hasarda önemli rol oynadığı bildirilmiştir (6). Cano ve ark (206), yaptıkları bir çalışmada strok atağında sonraki 24 saat içinde serum MDA ve nitrik oksit (NO) seviyelerinin perfüzyon ve doku hasarındaki potansiyel belirleyiciler olup olmadığını araştırarak inme atağında sonraki 24 saat içinde serum MDA değerlerinde anlamlı artma ve serum NO değerlerinde anlamlı azalma olduğunu göstermişlerdir. Zimmermann ve ark (207) yaptıkları bir çalışmada akut stroktan sonraki ilk 6 saatte MDA düzeylerinin yükselme eğilimi oluşturduğunu bildirmişler; Cojocar ve ark. (208), iskemik inme hastalarında serum MDA ve oksidatif stresin önemli düzeyde arttığını gözlemişlerdir. Bu çalışmada, kontrol grubuna göre, inme grubunda TOS ve OSI değerlerinin istatistiksel anlamda önemli düzeylerde (sırası ile $p<0.001$ - $p<0.007$) yükseldiği; TAS değerinin ise anlamlı olarak ($p<0.046$) azaldığı gözlemlenmiştir (Tablo 3). Bu gözlemler de benzer çalışmaların sonuçları ile uyumlu bulunmuştur (6,207). Bu gözlemler, akut iskemik inme geçiren hastalarda oksidan-antioksidan dengenin oksidanlar lehine arttığını gösterebilir. Ancak, inme öncesi başka bir strese dayalı olarak oluşan oksidatif stresin mi inmeye neden olduğu yoksa inme sonrasında mı oksidatif stresin arttığını anlayabilmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

İnsanlarda fonksiyonel yetmezlik ve erken ölüme yol açan, ayrıca ekonomik açıdan sağlık giderlerinin baş sıralarında yer alan önemli hastalıklardan biri olan inmede, risk faktörlerinin belirlenmesi ve önlemler alınması bu hastalığın insidansında azalma sağlayarak insan sağlığı ve ekonomiye önemli katkılar sağlayabilir (209,210). PON1, HDL oksidasyonunu inhibe edebilmekte, okside olmuş LDL'nin etkilerini azaltmakta ve

aterosklerotik lezyonlardaki lipid peroksit düzeylerini düşürebilmektedir (197). Kim ve ark (211), Kore’li iskemik inmeli hastaların kanlarında kontrol grubuna kıyasla azalmış serum PON1 aktivitesi tesbit ederek azalan PON aktivitesinin iskemik inme için bir risk faktörü olabileceğini bildirmişlerdir. Demirdöğen ve arkadaşları (212), iskemik inmeli hastalarda yapmış oldukları çalışmada azalan PON1 aktivitesine, PON1 polimorfizmin eşlik etmesinin inme için önemli bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yine Kırbaş ve ark (213), iskemik inmeli hastalarda yapmış oldukları çalışmada istatistiksel açıdan önemli oranda düşük serum PON aktivitesi ve artmış MDA seviyeleri tespit etmişlerdir. Bizim araştırmamızda PON1 aktivitesinin kontrol grubuna göre akut iskemik inme geçiren hastalarda istatistiksel olarak önemli düzeyde ($p<0.05$) azaldığı gözlemlendi. Bu bulgular literatür sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca ARE aktivitesinin kontrol grubuna göre akut iskemik inme geçiren hastalarda sayısal olarak daha düşük ortalama değere sahip olsa da bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı gözlemlendi (Tablo 3).

Trombositlerin aktivasyonu iskemik inmeyle pek çok yolla bağlantılıdır. İnmeli hastalarda trombosit aktivasyon ölçümleri anormal olabilir. Trombositlerin aktivasyonu ile plazmaya salınan alfa granül içeriklerinin (PF4 ve β -TG) plazma düzeyleri inmeli hastalarda artmış olabilir. Iwamoto ve ark.(121) aterotrombotik ve laküner inmenin kronik fazında, antekübital ven ile internal juguler ven arasında β -TG konsantrasyon oranının arttığını göstermişlerdir. Bu da iskemik beyinde trombosit aktivasyonunun olabileceğini göstermiştir(121). Akut miyokard infarktüsü, akut serebral iskemik ve geçici iskemik ataklarda trombosit hacminde artış olduğu bildirilmiştir. Ortalama trombosit hacmindeki artışın, miyokard infarktüsünden sonra tekrarlayan vasküler olaylar ve ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (214,215,216). Ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit fonksiyonlarının bir belirleyicisidir. Ortalama trombosit hacmi hemostatik önemi olan hematolojik bir parametredir (179). Büyük hacimli trombositler daha aktiftirler, daha fazla protrombotik faktör üretirler ve daha kolay kümelenirler (214,215,216); küçük trombositlere göre daha yoğun granüller içerirler ve daha fazla serotonin ve β -tromboglobulin salgırlarlar (8,9).

Greiseneger ve arkadaşları (218), Akut iskemik inme ve ya geçici iskemik atak geçiren 776 hastada yaptıkları çalışmada inmenin şiddeti ile MPV arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Ağır inmeli hastaların anlamlı derecede en yüksek kuantilde MPV değerlerine sahip olduğunu ve en düşük kuantildeki MPV’ye sahip hastalar ile karşılaştırıldığında en yüksek kuantilde

MPV'ye sahip olan hastaların ağır inme için 2,6 kat fazla risk taşıdığını ileri sürmüşlerdir. Yapılan diğer iki çalışmada (219,220) ise, akut iskemik inmeli hastalarda kontrol gruplarına göre daha yüksek MPV değerleri belirlemişlerdir. O'Malley ve ark. yaptıkları çalışmada (221), inme hastalarında, ilk 48 saat ve 6 ay sonraki ölçümlerdeki trombosit sayısı ve MPV değerleri; kontrol grubu ile ilk 48 saatte hasta grubundan alınan ölçümlerin yüksek olduğunu, 6 ay sonraki ölçümlerin ise kontrol hastaları ile karşılaştırıldığında trombosit sayısının azaldığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda akut iskemik inme geçiren hasta grubunda MPV değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı ($p<0.007$), ancak PLT, PCT ve PDW değerlerinin etkilenmediği gözlemlendi. Ayrıca MCV, ve RDW değerleri bakımından inme ve kontrol grupları arasında önemli düzeylerde ($p<0.024$ - $p<0.001$) farklar olduğu; ancak aynı grupların RBC, HGB, HCT%, MCH ve MCHC değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı gözlemlendi (Tablo 4). Kontrol ve inme gruplarının TAS, TOS ve OSI değerleri ve PON1 arasında istatistiksel olarak önemli düzeylerde farklılıklar ($p<0.05$ - $p<0.001$) olduğu, ARE aktiviteleri bakımından aynı gruplar arasında önemli bir farklılık olmadığı gözlemlendi (Tablo 3).

6. SONUÇ

Sonuç olarak akut iskemik inme geçiren hastalarda antioksidan statü değerlerinin azaldığı, oksidatif stresin önemli düzeyde yükseldiği belirlendi. Ayrıca, akut inmede WBC, MCV, MPV ve RDW değerlerinin etkilendiği gözlemlendi. Bu değerlendirmeler, vasküler hastalıkların patogenezinde TAS, TOS, OSI ve trombositlerin önemli rol oynayabileceğini işaret edebilir. İskemik inmeli hastalar oksidatif strese maruz kalırlar ve eritrosit ile trombosit endekslerinin bu hastalarda önemli etkileri vardır. Erken oksidatif stres belirteci olarak TOS, akut iskemik inmede beyin hasarının şiddetini yansıtabilir. Bununla beraber bu ilişkiyi doğrulamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Thrift AG, Dewey HM, Macdonell RAL, McNeil JJ, Donnan GA. Incidence of the Major Stroke Subtypes: Initial findings from the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke* 2001; 32(8):1732-38.
2. Choi DW. Calcium and excitotoxic neuronal injury. *Ann NY Acad Sci* 1995;747:162-71.
3. Kristian T, Siesjo BK. Calcium in Ischemic cell death. *Stroke* 1998; 29:705- 18.
4. Siesjo BK. Historical overview. Calcium, ischemia, and death of brain cell. *Ann N Y Acad Sci* 1988;522:638-61.
5. Chan PH. Reactive Oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. *J Blood Flow Metab* 2001;21:2-14.
6. 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. *Eur J Neurol*.2001 Jan; 8:43-51
7. Martin JF, Trowbridge A, eds. *Platelet Heterogeneity: Biology and Pathology*. London , UK: Springer- Verlag: 1990.
8. Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, Kushkin CA, Valeri CR. Size dependent platelet subpopulations: relation of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity and function. *Br J Haematol*. 1982; 50:509-19.
9. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR. Platelet size as a determinant of platelet function. *J Lab Clin Med*. 1983;101:205-13.
10. Martin J, Bath PMW, Burr ML. Increased platelet size following myocardial infarction is associated with subsequent death and non-fatal reinfarction. *Lancet* 1991;338:1409-11

11. Special report from the World Health Organization. Report of the WHO Task Force on stroke and other cerebrovascular disorder. Stroke 1989;20:1407-31.
12. Hatano S. Experience from a multicenter stroke register: a preliminary report. Bull World Health Organ 1980. 58:113-30.
13. Malgrem R. et al. Geographical and secular trends in stroke incidence Lancet 1987;2: 1196-201
14. Shinkowa A. Veda K. Hasua Y. seasonal variation in stroke incidence in Hisayama. Japan Stroke 1988; 21:1262 -67
15. Nencini P. et al. Incidence of Stroke in young adults in Florence. Italy Stroke 1988; 19:977-81
16. <http://yourtotalhealth.village.com/stroke-basics.html?pageNum=2#2>
17. Balarajan R. Ethnicity and variations in the nations health. Health Trends 1995;27: 114-19
18. Ashok P. Radhakrishnan K. et al. Incidence and pattern of cerebrovascular disease in Benghazi. Libya J Neurology. Neurosurgery psychiatry 1986;49: 519 -23.
19. Kuller LH. incidence rates of stroke in the 80s. The end of the decline in stroke 1989;20:841-43
20. Bougusslavsky J. Van Mele G. . Regli F. The Lausanne stroke registry. Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. Stroke 1998; 19: 1083 -92.
21. Kumral E. Kumral E: Inme risk faktörleri. Nöropsikiyatri arşivi. 1991;28:55-8.
22. Taraka H. et al. Epidemiologic studies of stroke in Slubata a Japanese provincial city Preliminary report on risk factor for cerebral infarction stroke 1985; 16: 773 -80
23. Bonita R. Epidemiology of stroke. Lancet. 1992;339: 342 -9
24. Thorvaldsen P. Aspuld K. Kuulasma K ve ark. Stroke incidence. case fatality and mortality in the WHO Monica Project. Stroke 1995; 26:361-7.
25. Gillum RF. Stroke mortality in blacks disturbing trends. Stroke 1999;30:1711-15.

26. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, Sytlowski P, Kase CS, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in stroke incidence and mortality: the Framingham Study. *Stroke* 1992;23:1551-55.
27. Brown RD, Whisnant JP, Sicks RD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke* 1996;27:373-80.
28. Kittner SJ, Stern BJ, Feiser BR, et al. Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 1996; 335: 768-74.
29. Qureshi AI, Giles WH, Croft JB, Stern BJ. Number of pregnancies and risk for stroke and stroke subtypes. *Arch Neurol*. 1997; 54:203-6
30. Welin EL, Swardauid K, Wilhelmsen L, Larson B, Tibblin B. Analysis of risk factors for stroke in cohort of men born in 1913. *N.Engl J.Med*.1987;317:521-6.
31. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. Familial Aggregation of Stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1993 ; 24:1366-71.
32. Jerard-Dunne P, Cloud G, Hassan A, Markus HS. Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes. A family history study. *Stroke*.2003;34:1364-69.
33. Howard G, Anderson R, Sorlie P, Andrews V, Backlund E, Burke GL. Ethnic differences in stroke mortality. Between non-Hispanic Whites, Hispanic Whites, and blacks: the National Longitudinal Mortality Study. *Stroke* 1994;25:2110-25.
34. He J, Klag MJ, Wy Z, Whelton PK. Stroke in the People's Republic of China. I: Geographic variations in incidence and risk factors. *Stroke* 1995;26:2222-27.
35. L. B. Goldstein, R. Adams, K. Becker, C.D. Furberg, P.B. Gorelick, G. Hademenos, M. Hill, G. Howard, V.J. Howard, B. Jacobs, S.R. Levine, L. Mosca, R.L. Sacco, D.G. Sherman, P.A Wolf, and G.J. del Zoppo. Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*. January 1, 2001; 32 (1) :280-99.

36. De Freitas GR. Bogousslasky J. Primary stroke prevention. *Eur J Neurol* 2001 Jan 8:1-15.
37. D'Agostino RB. Wolf PA. Belanger AJ et al. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication: the Framingham Study. *Stroke* 1994; 25:40-3.
38. Curb JD. Pressel SL. Cutler JA et al: Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996 ; 276:1886-92.
39. SHEP Cooperative Research Group: prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older person with isolated systolic hypertension: the final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265:3255-64.
40. Benjamin EJ. Lewy D. Vaziri SM. D'Agostino RB. Bellanger AJ. Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840-4.
41. Wolf PA. Abbot RD. Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;983-8.
42. Shinton R. Beavers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*.1983;298:789-94.
43. Simons LA. Simons J. Friedlander Y. McCallum J. Cholesterol and other lipids predict coronary heart disease and ischemic stroke in the elderly. but only in those below 70 years. *Atherosclerosis*. 2001;159(1):201-8.
44. Byington RP. Jukema JW. Salonen JT. Pitt B. Bruschke AV. Hoen H. Furberg CD. Mancini GB. Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy: pooled analysis of clinical events of the Pravastatin Atherosclerosis Intervention Program. *Circulation*. 1995; 92: 2419-25.
45. Ohenne-Frempong K. Weiner SJ. Sleeper LA et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998;91:288-94

46. Howard G, Evans GW, Crouse JR III, Toole JF. A prospective reevaluation of transient ischemic attacks as a risk factor for death and fatal or nonfatal cardiovascular events. *Stroke* 1994;25:342-5.
47. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106
48. Bogousslavsky J, Despland PA, Regli F. Asymptomatic tight stenosis of the internal carotid artery: long term prognosis. *Neurology* 1986; 36: 861-3.
49. UK Prospective Diabetes Study Group: tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
50. Burchfield CM, Curp JD, Rodriguez BL, et al. Glucose intolerance and 22 year stroke incidence. The Honolulu heart program stroke. 1994;25: 951- 7
51. Derry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle aged British men. *Lancet* 1995;346:1395-98.
52. Fallon UB, Elwood P, Ben-Shlomo Y, Ubbink JB, Greenwood R, Smith GD. Homocysteine and ischaemic stroke in men: the Caerphilly Study. *J Epidemiol Community Health* 2001;55(2):91-6.
53. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*. 1995; 274: 1049-57.
54. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care

and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37:1583-633.

55. Petiti DB, Sidney S, Bernstein A, Wolf S, Quesenberry C, Ziel HK. Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *N Engl J Med*. 1996; 335:8-15.
56. Mazzaglia G, Britton AR, Altmann DR, Cheret L. Exploring the relationship between alcohol consumption and non-fatal and fatal stroke: a systematic review. *Addiction* 2001;96:1743-56.
57. Camargo CA Jr. Moderate alcohol consumption and stroke: the epidemiologic evidence. *Stroke* 1989;20:1611-26.
58. Kelly MA, Gorelick PB, Mirza D. The role of drugs in the etiology of stroke. *Clin Neuropharmacol*. 1992; 15: 249-75.
59. Brust JCM. *Neurological Aspects of Substance Abuse*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Butterworth-Heinemann; 2004
60. Abbott RD, Rodriguez BL, Burchfield CM, Curb JD. Physical activity in older middle-aged men and reduced risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol*. 1994;139:881-93.
61. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Kannel WB. Physical activity and stroke risk: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1994; 140:608-20.
62. NIH develops consensus statement on the role of physical activity for cardiovascular health. *Am Fam Physician*. 1996; 54: 763-4,767.
63. Novak K. NIH increase efforts to tackle obesity. *Nat Med*. 1998;4: 752-3.
64. Balkan S. *Selebrovaskuler Hastalıklar*. Güneş kitapevi 2005.
65. Buring JE, Hebert P, Romero J, Kittross A, Cook N. Migraine and subsequent risk of stroke in the Physicians Health Study. *Arch Neurol* 1995;52:129-34
66. Tzourio C, Iglesias S, Hubert JB, et al. Migraine and risk of ischaemic stroke: a case-control study. *BMJ*. 1993; 307: 289-92.

67. Bushnell CD. Migraine and risk of ischemic stroke: an evidence- based medicine review. *J Clin Outcomes Manage.* 2001; 8:33-9
68. Palomaki H, Partinen M, Erkinjuntti T, Kaste M. Snoring, sleep apnea syndrome, and stroke. *Neurology.* 1992; 42(7 suppl 6):75-81; discussion 82.
69. De Lucia. Renis V. Belli A. Conte M. Di Mauro C. Tortora N. d'Alessio D. Nina PP. Franco A. Schisano G. Papa ML. Familial coagulation-inhibiting and fibrinolytic protein deficiencies in juvenile transient ischaemic attacks. *J Neurosurg Sci* 1996; 40(1):25-35.
70. Szolnoki Z. Somogyvari F. Kondacs A. Szalo M. Fodor L. Evaluation of the roles the Leiden V Mutation and ACE I/D polymorphism subtypes of ischaemic stroke. *J Neurol* 2001 ; 248(9):756 -61.
71. Folsom AR. Rosamond WD. Shahon E. Cooper L. Aleksic N. Nieto FJ. Rasmussen ML. Wu KK. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study investigators. *Circulation* 1999;17(7):736-42.
72. Ridker PM. Hennekos CH. Stampfer MJ. Manson JE. Vaughan DE. Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke. *Lancet.* 1994;343:940-43.
73. Ridker PM. Hennekos CH. Miletich JP. G 20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction. stroke. and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation* 1999;99(8):999-1004.
74. Brey RL. About RD. Curb JD. Sharp DS. Ross GW. Stallworth CL. Kittner SJ. Beta (2)-Glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction: the Honolulu Heart Program. *Stroke* 2001 ;32(8) :1701- 6.
75. Yamashita K. Ouchi K. Shiari et al. Distribution of Chlamydia pneumoniae infection in the atherosclerotic carotid artery. *Stroke* 1988;29:773-8.
76. Wilhelmsen L. Swardsudd K. Korsan-Bengtser K. Larsson B. Welin L. Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1984;311:501-5.

77. Kannel WB. Wolf PA. Castelli WP. D' Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham Study. JAMA 1987; 258 :1183-6.
78. Broderick JP. Intracerebral hemorrhage. In: Gorelick PB. Alter M. eds. Handbook of Neuroepidemiology. Marcel Dekker Pres. NewYork; 1994.
79. Lin CH. Shimizu Y. Kato H. Robertson TL. Furonaka H. Cerebrovascular diseases in a fixed population of Hiroshima and Nagasaki. with special reference to relationship between type and risk factors. Stroke 1984;15:653-60.
80. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R. The risk of subarachnoid and intraserebral hemorrhages in blacks as compared with whites. N Egl J Med 1992; 326: 733-6.
81. Kırış T. Sinir Sistemi Hastalıkları. İ.Ü. İstanbul Tıp Fak. Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları 2004;19:183.
82. Garcia j. Yoshida Y. Li Y. Zhang ZG. Lian J. Chopp M. Progression from İschemic İnjury to İnfact following middle cerebral artery occlusive in the rot Am J Pathol 1993;142:623-45
83. Heiss WD. Experimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery. Stroke 1992;23:1668-72.
84. Hallenbeck JM. Dutka AJ: Background review and current concepts of reperfusion injury. Arch Neurol.1990; 47: 1245-54.
85. Dirnagl. et al. Trends in Neurosciences.1999; 22(9): 393
86. Mohr JP. Caplan LR. Melsky JW. et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. Neurology 1978 ;754-62.
87. Sudlow CL. Warlow CP. Comparing stroke incidence worldwide: what makes studies comparable? Stroke 1996;27(3):550-8.
88. Sacco RL. Lobar intracerebral hemorrhage. N. Engl. J. Med. 2000; 342:276-9.

89. Bamford J. Sandercock P. Dennis M. ve ark. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521- 6
90. Adams Jr HP. Bendixen BH. Kapelle J. Biller J. Love BB. Gordon DL. Marsh EE. The TOAST investigators. Classification of subtypes of acute ischemic stroke. Definition for use in multicenter clinical trial. *Stroke*.1993;24:35-41
- 91.Torvik A, Swirland A, Lindboe CF. Pathogenesis of carotid thrombosis. *Stroke* 1989; 20:1477-83.
- 92.Yatsu FM. Atherogenesis and stroke. Barnett HJM ve ark. *Stroke*. Churchill Livingstone, New York.1986; Vol 2, 45-6.
93. Amarenco P. Duyckaerts C. Tzaurin C ve ark. The prevalance of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326:221-5.
- 94.Broderick JP. Heart disease and stroke (review). *Heart Disease and Stroke*.1993; 2: 355-9.
- 95.Di Pasquale G, Pozatti A: Heart disease and stroke in prevention of ischemic stroke edt by C Fieschi, M Fisher , Martin Dunitz Ltd. London 2000; 27-50.
96. Toole JF: Cardiac causes for stroke in cerebrovascular disease.4 th edition Rover Press, New York – 1990 : 224-9.
97. Arboix A, Marti- Vizalta JL, Pujal J, Sanz M. Lacuner infarct and nuclear magnetic resonance. *Eur. Neurol*.1990;30:47-51.
98. Bogousslavsky J, Castillo V, Kumral E, Henriques I, Melle GV. Stroke subtypes and hypertension. Primary hemarrhage vs infarction, large vs smallartery disease. *Arch. Neurol*.1996; 53:265-9.
99. Kumral E, Ozkaya B, Ozkaya A. The Ege Stroke Registry: A hospital based study in the Aegean Region, İzmir, Turkey. *Cerebrovascular Dis.* 1988; 8:278-88.
100. PL Kolominsky-Rabas, M Weber, O Gefeller, B Neundoerfer, PU Heuschmann. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: Incidence, recurrence, and long term survival in ischemic stroke subtypes: A population based study. *Stroke*, December 1,2001; 32 (12): 2735-40

101. Lai SM. Alter M. Friday G.Sobel E. Prognosis for survival after initial stroke. Stroke 1995;26:2011-5.
102. Adelson E. Rheingold J. Crosby W. The platelet as a sponge: A review. Blood 1961;17:767-74.
103. Lee G.R. Bithall T.C. Foerster J. Wintrobe's Clinical Hematology; 9.Baskı.1993- Philadelphia-London.
104. Paulus JM. Bury J. Grosdent JC. Control of platelet territory development in megakaryocytes. Blood Cells 1979;5:59-88.
105. Guyton & Hall: Hemostaz ve kan pıhtılaşması. Tıbbi Fizyoloji.Nobel Tıp Kitabevi.1996; 463-73.
106. White JG. Gerrard JM. Ultrastructural features of abnormal blood platelets. Am J Pathol 1976;83:590-614.
107. Coller BS. Biochemical and electrostatic considerations in primary platelet aggregation. Ann NY Acad Sci 1984. 416:693-708.
108. Zwed RF. Hemker HC: Blood cell membranes and hemosthesis. Hemosthesis.1982; 11:12.
109. White JG. Glawson CC. Overview article: Biostructure of blood platelets. Ultrastruct Pathol.1980; 1:533.
110. Tavasolli M. Modulation of megacaryocyte amp. Peripolesis by phlebotomy: Megacaryocytes as a component of marrow-blood barrier. Blood Cells.1986; 12:205.
111. Radley GM. Haller CJ. Fate of senescent megacaryocytes in the bone marrow. Br. J. Haematol 1983; 53:277.
112. Corash L. Et al. Regulation of thrombo polesis. Effects of the degree of thrombocytopenia on megacaryocyte ploidy and platelet volume. Blood 1987; 70:177.
113. Cronkite EP. Et al. Studies on the origin. production and destruction of platelets. In blood platelets ad SA Johnson. Boston : Little. Brown. 1960.

114. Denny-Brown D. Recurrent cerebrovascular episodes. Arch Neurol 1960;2:194-210.
115. Russel RWR. Observations on the retinal blood vessels in monocular blindness. Lancet 1961; 2:1422-8.
116. Hollenhorst RW. Vascular status of patients who have cholesterol emboli in the retina. Am J Ophthalmol 1966;61:1159-65.
117. Barnett HJ. The pathophysiology of transient cerebral ischemic attacks. Med Clin North Am 1979; 63:649-79.
118. Barnett HJ. Delayed cerebral ischemic episodes distal to occlusion of major cerebral arteries. Neurology 1978;28:769-74.
119. Del Zoppo GJ. Poock K. Pessin MS. et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. Ann Neurol 1992;32:78-86.
120. Del Zoppo GJ. Higashida RT. Furlan AJ. Pessin MS. Rowley HA. Gent N. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. Stroke 1998;29:4-11.
121. Iwamoto T. Kubo H. Takasaki M. Platelet activation in the cerebral circulation in the different subtypes of ischemic stroke and Binswanger's disease. Stroke 1995; 26:52-6.
122. Konstantopoulos K, Grotta JC, Sills C, Wu KK, Hellums JD. Shear-induced platelet aggregation in normal subjects and stroke patients. Thromb Haemost 1995; 74:1329-34.
123. Guyton A. Tıbbi fizyoloji. çev. Gökhan N. Çavuşoğlu H. Cilt 1. 3.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1989. s.59-71.
124. Behrman RE. Kliegman RM. Jenson HB (eds) Disease of the Blood In Nelson textbook of Pediatrics. 17. ed. Saunders Philadelphia 2004; 1599-678
125. UNSW Embryology- Cardiovascular System - Blood Red blood cells (rbc) are the transporters of oxygen and carbon dioxide . embryology.med.unsw.edu.au
126. Gedikoğlu G. Ağaoğlu L. Kan hastalıkları. In: Neyzi O. Ertuğrul T. Pediatri. Cilt 2.2.B. İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri; 1993. s.347-63.

127. Karabiber H. Özgen Ü. Özcan C. Soylu H. Kutlu O. Sarıbaş S. Kaya M. Demir Eksikliği Anemili Çocuklarda Tedavinin Mental Skor ve Uyarılmış Potansiyellere Etkisi. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 2000;10(4):194-8
128. Adamson JW. Logo DL. çev. Kılınç Y. Anemiler ve polisitemiler. In: Brunwald E. Fauci AS. Kasper DL. Hauser SL. Longo DL. Jameson JL. editors. *Harrison iç hastalıkları prensipleri*. çev. ed. Sağlık Y. Cilt 1. 15.B. İstanbul: Nobel TıpKitapevleri; 2004. s.348-53.
129. Dr. Ayhan Berber tip 2 diabetes mellitus'lu hastalarda eritrosit sayısı, hematokrit, hemoglobin,ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobin değerlerinin başlangıç halinde (incipient) diyabetik nefropati ile ilişkisi İstanbul – 2006
- 130.Sarma PR.Red cell indices.In:Walker HK,Hall WD,Hurst JW,eds.Clinical Methods:The History,Physical, and laboratory examinations.3rd ed.Boston:Butterworths;1990 p.720-3
131. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1. Baskı. Mimoza Yayınları. Konya.1995
- 132.Halliwell B. Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Third Edition. Oxford Science Publications. 2001;22-4
- 133.Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *The American Journal of Medicine* 2000;109(1):33-44.
- 134.Kuyvenhoven JP. Meinders AE. Oxidative stress and diabetes mellitus. Pathogenesis of long-term complications. *European Journal of Internal Medicine* 1999; 10(1). 9-19.
- 135.Delibas N. Özcan R.Özgüner MF ve ark: Bilişsel durum değişiklikleri, depresif ve psikotik belirtilerle serbest radikal aktivitesinin ilişkisi.*Türk psikiyatri Derg.*1996; 1:46-52.
136. Thomas MJ. The role of free radicals and antioxidants. *Nutrition* 2000; 16 (7–8): 716-8.
137. Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev* 1994; 74: 139–62.

- 138.Uysal M. Serbest radikaller. lipid peroksidleri organizmada prooksidan antioksidan dengelyi etkileyen kosullar. Klinik gelisim.1998; 11: 336-41.
139. Akyol Ö. şizofrenide oksidatif stres. Kocatepe Tıp Dergisi 2004;5 (ek sayı 1): 15-25.
- 140.Kılınc K. Kılınc A. Oksijen toksisitesinin aracı molekulleri olarak oksijen radikalleri;Hacettepe Tıp Dergisi 2002; 33(2): 110-18.
- 141.Yurdanur Bozdemir. Keten tohumu (Linum Usitatissimum) ekstraktında katalaz ve süperoksit dismutaz enzim aktiviteleri.Adana,2007
142. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage.J Clinical Chemistry. 1995; 41(12): 1819-28
- 143.Aslan R. Şekeroğlu M. R. Bayiroğlu F. Serbest Radikal Türlerinin Membran Lipid Peroksidasyonuna Etkileri ve Hücresel Antioksidan Savunma. Sağlık. Bil. Derg 1995; 2:137-42.
- 144.Southorn PA. Free radicals in medicine. 1. Chemical nature and biological reactions. Mayo Clin. Proc 1988; 53:381-9.
- 145.Fridowich I. Superoxide Dismutase. Annu. Rev. Biochem 1975; 44:147-59.
- 146.Gregory E. M. Yost J. R. and Fridowich I. Superoxide Dismutase of E.Coli: İncellular Localization and Functions. J. Bacteriol 1973; 115:987-91.
- 147.Haber F. and Weiss J.J The Catalytic Decomposition of Hydrogen Peroxide By İron Salts. Proc. R. Soc. Lond. Ser 1934; 147:332-51.
148. Pathophysiology of Lipoprotein Oxidation Vikram Jairam¹, Koji Uchida² and Vasanthi Narayanaswami³[1] Yale University School of Medicine, USA[2] Nagoya University, Japan[3] California State University Long Beach, USA
- 149.Byung P.Y. Cellular Defenses Against Damage From Reactive Oxygen Species. Physiological Reviews 1994; 74 (1):139-72
150. Sun et al. 2008
- 151.Young IS,Woodside JV,Antioxidants in health and disease,J Clin Pathol 2001;54:176-86.

152. Amazing-glutathione.com. What are antioxidants? 2012
153. Sen CK. Oxidants and antioxidants in exercise. *J Appl Physiol* 1995; 79 (3): 675–86
154. Dawn BM. Allan DM. Colleen MS. *Basic Medical Biochemistry a Clinical Approach*. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore. Maryland. 1996.
155. 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. *J Nutr Biochem*. 2002; 13:427-34.
156. Steinberg FM, Chait A. : Antioxidant vitamin supplementation and lipid peroxidation in smokers. *Am J Clin Nutr*. Aug;1998; 68(2):319-27.
157. Jialal I, Grundy SM. Effect of combined supplementation with alpha-tocopherol, ascorbate, and beta carotene on low-density lipoprotein oxidation. *Circulation*. 1993; 88:2780-6.
158. Burtis CA. Ashwood ER. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. W.B. Saunders Company. Philadelphia. Pennsylvania. 1999.
159. Finaud J. Lac G. Filaire E. Oxidative stress relationship with exercise and training. *Sports Med* 2006; 36 (4): 327–58.
160. Jacob RA. Burri BJ. Oxidative damage and defense. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 985–90.
161. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med* 2000; 108:652-9.
162. Good PF .Werner P .Hsu A .et al: Evidence of neuronal oxidative damage in Alzheimer's disease. *Am J Pathol*. 1996 July; 149(1):21-8
163. www.google görseller(magnet web). 2013
164. Mackness MI. Hallam SD. Peard T. Warner S. Walker CH. The separation of sheep and human serum "A"-esterase activity into the lipoprotein fraction by ultracentrifugation. *Comp Biochem Physiol B*. 1985; 82:675-7

165. Szabo F. Rona K. Czinner A. Gachalyi B. Kaldor A: Is paraoxon hydrolytic activity in serum predictive of myocardial infarction? *Clin Chem* 1987; 33:742-3
166. Erdem. M.S.T. "ST Elevasyonlu Miyokard infarktüsü (Stemi) Hastalarda insan Paraoxonase Geni Met-Leu/55 Polimorfizmi." Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Merkezi. İstanbul. 2004
167. Suchocka Z. swatowska J. pachecka J. suchocka P; RP-HPLC determination of Paraoxonase activity in human blood serum; *J of pharmaceutical and biomedical analysis* 2006; 42:113-9
168. Lipincott W. Paraoxonase a cardioprotective enzyme: continuing issues. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15:261-7
169. Gülcü F. Gürsu F; The standardization of paraoxonase and arylesterase Activity Measurements; *Turkish J Biochem* 2003; 28:45-9
170. Mackness M. Durrington P. Mackness B. Paraoxonase 1 activity. concentration and genotype in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15:399–404.
171. Aviram M. Davies J. A. Paraoxonase-1 and atherosclerosis: Is the gene or the protein more important? *Fre Radical Biology* 2004; 37:1317-23
172. Gan N. Smolen A. Eckerson W. La Du BN. Purification of human serum paraoxonase/ arylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities. *Drug Metab Dispos* 1991; 19: 100-6.
173. La Du BN. Aviram M. Billecke S. et al. On the physiological role(s) of the paraoxonases. *Chem Biol Interact* 1999; 119-120: 379-88.
174. Michal Harel.A.A.Leonid Gaidukov.Boris Brumshtein.Olga Kherksonsky.Ran Meged.Hay Dvir.Raimond B G Ravelli.Andrew Mc Carthy.Lilly Toker.Israel Silmon.Joel L Susman.Dan S Tawfik."Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes" *Nature Structural&Molecular Biology*(2004).42-419

175. Sorenson RC. Primo-Parmo SL. Kuo CL. Adkins S. Lockridge O. La Du BN. Reconsideration of the catalytic center and mechanism of mammalian paraoxonase/arylesterase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 7187-91.
176. Blatter MC. James RW. Messmer J. Barja F. Pometta D. Identification of a distinct human high-density lipoprotein subspecies defined by lipoprotein subspecies defined by a lipoprotein-associated protein. K-85: Identify of K-85 with paraoxonase. *Eur J Biochem* 1993; 211:871-9.
177. E. Azarsız. E. Y. S. 'Paraoksonoz ve klinik önemi.' *Türk Biyokimya Dergisi*. 25(3). 2000. 1019
178. Eckerson HW. Romson J. Wyte C. La Du BN. The Human serum paraoxonase polymorphism: Identification of phenotypes by their response to salts. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 214-27.
179. Gil F. Pla A. Gonzalvo MC. Hernandez FA. Villanueva E. Rat liver paraoxonase: Subcellular distribution and characterization. *Chem Biol Interact* 1993; 87: 149-54.
180. Rodrigo L. Gil F. Hernandez F. Marina A. Vazquez J. Pla A. Purification and characterization of paraoxon hydrolase from rat liver. *Biochem J* 1997; 321: 595-601.
181. Gonzalvo Mc. Gil F. Hernandez AF. Rodrigo L. Villanueva E. Pla A. Human liver paraoxonase (PON1): Subcellular distribution and characterization. *J Biochem Mol Toxicol* 1998; 12: 61-9.
182. Lock EA. Reed CJ. Xenobiotic metabolizing enzymes of the kidney. *Toxicol Pathol* 1998; 26: 18-25
183. Rodrigo L. Hernandez F. Caballero L. Gil F. Pla A. Immunohistochemical evidence for the expression and induction of paraoxonase in rat liver. kidney. lung and brain tissue. Implications for its physiological role. *Chem Biol Interact* 2001; 137: 123-37.
184. Walker CH. Mackness MI. A-esterases and their role in regulating the toxicity of organophosphates. *Arch Toxicol* 1987; 60: 30-3

185. Durrington PN. Mackness B. Mackness MI. Paraonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 473-80
186. Watson AD. Berliner JA. Hama SY. et al. Protective effect of high density lipoprotein associated paraonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidised low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1995; 96: 2882-91.
187. Steinberg D. Beyond cholesterol: Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *New England J Med* 1989; 320: 915-24.
188. Paragh G. Asztalos LK. Seres I. et al. Serum paraonase activity changes in uremic and kidney-transplanted patients. *Nephron* 1999;83: 126-31.
189. Eugene M. Johnson. PH.D. Washington University. Free Radical Activity, Oxidative Stress and Brain Disorders.2013
190. Small DL. Buchan AM. NMDA antagonist: their role in neuroprotection. *Int Rev Neurobiol* 1997; 40:137-71.
191. Dugan LL. Choi DW. Excitotoxicity. free radicals. and cell membrane changes. *Ann Neurol* 1994;35:17-21.
192. Hartley DM. Kurth MC. Bjerckness L. Weiss JH. Choi DW. Glutamate receptor-induced 45 Ca^{++} accumulation in corcital cell culture correlates with subsequent neuronal degeneration. *J Neurosci* 1993;13:1993-2000.
193. Sattler R. Tymianski M. Molecular mechanisms of calcium-dependent excitotoxicity. *J Mol Med.* 2000;78: 3-13.
194. Pathology.hms.harvard.edu/labs/bonni/topic2.htm./images/cbc_oxi.jpg (2013)
195. Küçükosmanoğlu A. Akut İskemik Strokta Serum Antikardiyolipin Antikorları(aCL). Malondialdehit (MDA). Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px) Düzeyleri ve Prognozla İlişkisi Uzmanlık Tezi. Erzurum-2008
196. 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

197. Lazaros L. Markoula S. Kyritsis A. Georgiou I. Paraoxonase Gene Polymorphisms and Stroke Severity. *Eur J Neurol* 2010; 17(5): 757-9.
198. Shin BS. Oh SY. Kim YS. Kim KW. The Paraoxonase Gene Polymorphism in Stroke Patients and Lipid Profile. *Acta Neurol Scand* 2008; 117(4): 237-43
199. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation. more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004; 37: 277-85.
200. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38: 1103-11.
201. Harma M. Harma M. Kocyigit A. Erel O. Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. *Mutat Res* 2005; 583: 49-54.
202. Eckerson HW. Wyte CM. La Du BN. The human serum paraoxonase/ arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 1126-38.
203. Mackness M I. Arrol S. Durrington P N. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett.* 1991; 286: 152-4.
204. Furlong C E. Li W F. Brophy VH. Jarvik G P. Richter R J. Shih D M. Lusis A L. Costa L G: The PON1 gene and detoxication. *Neurotoxicology* 2000; 21:581-7
205. Clement E. Furlong, Rebecca J. Richter, Sharon L. Seidel, I and Arno G. Motulsky Role of Genetic Polymorphism of Human Plasma Paraoxonase/Arylesterase in Hydrolysis of the Insecticide Metabolites Chlorpyrifos Oxon and Paraoxon. *Am. J. Hum. Genet.* 1988; 43:230-38.
206. Cano C.P. Bermudez V.P. Atencio H.E. Medina M.T. Anilsa A. Souki A. Molina O.M. Restrepo H. Vargas M.E. Nunez M. Ambard M. Toledo A. Contreras F. Velasco M. Increased serum malondialdehyde and decreased nitric oxide within 24 hours of trombotic stroke onset. *American Journal of Therapeutics* 2003;10:473-6.
207. Zimmermann C. Winnefeld K. Streck S. Roskos M. Haberl R.L. Antioxidant status in acute stroke patients and patients at stroke risk. *European Neurology* 2004;51:157-61

208. Cojaccaru I.M. Cojaccaru M. Muşuroi C. Botezat M. Lazar L. Druta A. Lipid peroxidation and catalase in diabetes mellitus with and without ischemic stroke. Rom J Intern Med. 2004;42: 423-9
209. Kumral E. Balkır K. İnme Epidemiyolojisi. Serebrovasküler hastalıklar. Balkan S.; Ankara. Güneş kitabevi. 2002.38-48.
210. Kumral K. Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. sayfa 1-446. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları. No:72 İzmir. 1993.
211. Kim NS. Kang K. Cha MH. Kang BJ. Moon J. Kang BK. et al. Decreased Paraoxonase-1 Activity is a Risk Factor Ischemic Stroke in Koreans. Biochem Biophys Res Commun 2007; 364(1): 157-62.
212. Can Demirdöğen B. Türkanoglu A. Bek S. Sanisoğlu Y. Demirkaya S. Vural O. et al. Paraoxonase/arylesterase ratio. PON1 192Q/R Polymorphismand PON1 Status are Associated with Increased Risk of Ischemic Stroke. Clin Biochem 2008; 41(1-2): 1-9.
213. A. Kırbaş. S. Kırbaş. Ö. Anlar. H. Efe. A.Yılmaz İskemik İnmeli Hastalarda Serum Malondialdehid ve Paraoksonaz Enzim Aktivitesi. Türk Klinik Biyokimya Derg 2011; 9(2): 47-51
214. Jakubowski JA. Thomson CB. Vaillaincourt R. Valeri CR. Deykin D. Arachidonic acid metabolism by platelets of differing size. Br J Haematol. 1983;53:503-11.
215. Martin JF. Trowbridge EA. Salmon G. Plumb J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time. platelet tromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. Thromb Res.1983;32:443-60.
216. Haver VM. Gear ARL. Functional fractionation of platelets. J Lab Clin Med.1981;97:187-204.
217. Martin JF. Trowbridge A. eds. Platelet Heterogeneity: Biology and Pathology. London . UK: Springer-Verlag: 1990.

218. Greisenegger S. Endler G. Hsieh K. Tentschert S. Mannhalter C. Lalouscchek W. Is Elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke* 2004; 35:1688-91
219. Butterworth R. Bath P. The relationship between mean platelet volume, stroke subtype and clinical outcome. *Platelets*. 1998;0:359-64.
220. D'Erasmus E. Aliberti G. Celi FS. Romagnoli E. Vecci E. Mazzuoli GF. Platelet count, mean platelet volume and their relation to prognosis in cerebral infarction. *J Intern Med*. 1990;227:11-4.
221. O'Malley T. Langhorne P. Elton RA. Steward C. Platelet Size in Stroke Patients. *Stroke*. 1995;26:995-9.

