

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**AKUT İNME TANISI ALAN HASTALARDA
PARAOKSONAZ-1 GENİ Q192R VE L55M
POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. İlhami ADSIZ**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ

Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Acil Tıp asistanlığım süresince tecrübe ve fikirlerinden yararlandığım, yetiŐmemde, eğitimimde ve tezimin yazım aŐamasında katkıları olan Anabilim Dalı BaŐkanımız Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ'a, eğitimime katkıları bulunan Yrd. Doç. Dr. M. Nuri BOZDEMİR ve Dr. İsa KILIÇASLAN'a,

Beraber çalıŐtıđım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemŐire ve personele;

Hayatım boyunca bana destek veren, sevginin, dürüstlüğün, çalışmanın, hoşgörü ve paylaŐmanın değerini öğreten varlıklarından güç aldığım anne ve babama, sevgili eŐime, kızım Ece ve oğlum Muhammed Yiğid'e teŐekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Akut iskemik inme gelişiminde artmış oksidatif stresin etkisi olduğu bilinmektedir. İnsan vücudunda oksidatif strese karşı etki gösteren antioksidan sistemlerden biri düşük dansiteli lipoproteinleri oksidasyona karşı koruyan paraoksonaz enzimidir. Bu çalışma ile iskemik SVH'lı hastalarda PON1 Q192R ve L55M gen polimorfizmlerini araştırılması amaçlanmıştır.

Acil servise başvuran Akut iskemik inme tanısı almış 50 hastanın ve 50 adet kontrol grubu hastasının periferik kanları alınıp DNA'ları elde edildi. Genotipler, polimeraz zincir reaksiyonu ile belirlendi ve Q192R polimorfizmi için Alw I ve L55M polimorfizmi için Hsp92II restriksiyon enzimleri kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesi Ki-kare ve Fisher's Exact Testi ile yapıldı.

İskemik SVH hastalığı olanlar ve kontrol grubunda arasında Q192R polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P=0.05$). L55M polimorfizmleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel fark bulunmadı ($P>0.05$).

Yaptığımız çalışma iskemik SVH'lı hastalarında PON1 geni Q192R ve L55M polimorfizmlerini inceledik. Sonuç olarak, PON-1 geni Q192R polimorfizminin SVH patogeneze katkısı olduğu gösterilmiştir. Bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerektiğine inanmaktayız.

Anahtar Kelimeler: İskemik SVH, paraoksonaz, polimorfizm.

ABSTRACT
PARAOXONASE-1 GENE IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC
STROKE DISEASE INVESTIGATION Q192R AND L55M
POLYMORPHISMS

The effect of increased oxidative stress in development of acute ischemic stroke is well known. One of the antioxidative systems against oxidative stress in human body is paraoxonase (PON) enzyme that protects low density lipoproteins (LDL) against oxidation. In this study we aimed to search the on PON1 gene polymorphisms, Q192R and L55M in patients with ischemic stroke.

The DNAs extraction was obtained from blood samples of the 50 patients pastly diagnosed with and 50 participants of control group who were presented to emergency clinic. Genotypes were obtained with polymerase chain reaction (PCR) and Alw I and Hsp92II restriction enzymes were used for Q192R and L55M polymorphisms, respectively. Analysis of data was done with Chi-Squire and Fisher's exact tests.

A statistically significant difference regarding Q192R polymorphism was found between ischemic stroke patients and control group ($P = 0.05$). There was no statistically significant difference about L55M polymorphisms in patient and control groups ($P > 0.05$).

In our study, we observed PON-1 gen Q192R and L55M polimorfizm in patient with ischemic serebrovascüler disease. Consequently, we suggest that PON-1 gen Q192R polimorfizm contribute patogenesis of serebrovasculerdiseas. We believe that more studies are needed in this subject.

Key Words: İschemic stroke, paraoxonase, polymorphism

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	1
1.1.1. Serebrovasküler Hastalıklar	1
1.1.1.1. Tanım	1
1.1.1.2. Epidemiyoloji	2
1.1.1.3. Serebrovasküler Hastalıkların Vasküler Anatomisi	3
1.1.1.4. Risk faktörleri	6
1.1.1.4.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	7
1.1.1.4.1.1. Yaş	7
1.1.1.4.1.2. Cins	7
1.1.1.4.1.3. Irk	7
1.1.1.4.1.4. Genetik faktörler	7
1.1.1.4.2. Değiştirilebilen Risk Faktörleri	7
1.1.1.4.2.1. Hipertansiyon	7
1.1.1.4.2.2. Sigara	7
1.1.1.4.2.3. Diabetes Mellitus	8
1.1.1.4.2.4. Dislipidemi	8
1.1.1.4.2.5. Atrial fibrilasyon	8
1.1.1.4.2.6. Diğer Kardiyak Durumlar	9
1.1.1.4.2.7. Asemptomik Karotis Stenozu	9
1.1.1.4.2.8. Orak hücre Hastalığı	9
1.1.1.4.2.9. Postmenapozal Hormon Replasman Tedavisi	9

1.1.1.4.2.10. Oral Kontraseptifler	9
1.1.1.4.2.11. Diyet ve Beslenme	10
1.1.1.4.2.12. Fiziksel Aktivite	10
1.1.1.4.2.13. Obezite	10
1.1.1.4.2.14. Migren	10
1.1.1.4.2.15. Alkol Kullanımı	10
1.1.1.4.2.16. İlaç kullanımı ve İlaç Bağımlılığı	10
1.1.1.4.2.17. Hiperhomosisteinomi	11
1.1.1.4.2.18. Hiperkoagülabilité	10
1.1.1.5. Etyolojik Sınıflama	11
1.1.1.6. Etyopatogenez	14
1.1.1.6.1. TOAST Sınıflaması	15
1.1.1.6.1.1. Geniş Arter Ateroskleroðu	15
1.1.1.6.1.2. Kardiyoembolizm	15
1.1.1.6.1.3. Küçük Damar Oklüzyonu (Laküner infarktlar)	16
1.1.1.6.1.4. Diğer Belirlenen Etyolojiler	16
1.1.1.6.1.5. Sebebi Belirlenemeyenler	16
1.1.1.7. Fiziopatoloji	16
1.1.2. Paraoksonaz	22
1.1.2.1. Kimyasal yapısı	22
1.1.2.2. Paraoksonaz fonksiyonu	25
1.1.2.3. Paraoksonazın sentez ve sekresyon	26
1.1.2.4. Paraoksonaz aktivitesine beslenme ve çevresel faktörlerin etkisi	27
1.1.2.5. Genetik Polimorfizm	27
1.1.2.6. Çeşitli hastalıklarda paraoksonaz	28
2. GEREÇ VE YÖNTEM	30
2.1. Hastaların seçimi	30
2.2. Örneklerin alınması, saklanması ve analizlere hazırlanması	30
2.3. Kimyasallar maddeler, sarf malzemeleri ve cihazlar	30
2.4. Kandan DNA izolasyonu	31
2.5. Oligonükleotidler (Primerler)	33
2.6. PCR ile PON1 192 gen polimorfizmlerinin saptanması	34

2.7. PCR ile PON1 55 gen polimorfizmlerinin saptanması	34
2.8. İstatistiksel analizler	35
3. BULGULAR	36
4. TARTIŞMA	39
5. KAYNAKLAR	44
6. EKLER	57
7. ÖZGEÇMİŞ	59

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Paraoksonaz 1 genine ait primer dizileri	33
Tablo 2. Vakaların demografik özellikler	36
Tablo 3. Risk faktörlerinin dağılımı	36
Tablo 4. PON1 geni Q192R polimorfizminin genotip dağılımı	37
Tablo 5. PON1 geni L55M polimorfizminin genotip dağılımı	37
Tablo 6. Risk faktörleri ile gen polimorfizmlerinin ilişkisi	38

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Karotid ve vertebral arterlerin boyundaki seyri	5
Şekil 2.	Beyinin alt yüzünün arterleri ve Willis halkası	5
Şekil 3.	İnsan Serum Paraoksonaz (PON 1) Enziminin Yapısı	23
Şekil 4.	Paraoksonaz enziminin üç boyutlu görünümü.	24
Şekil 5.	Hücre membranında bulunan PON1'in HDL.ve transferi	26
Şekil 6.	Paraoksonaz PON1 192 polimorfizmine ait Alw1 enzimi ile kesilen PCR ürünlerinin agaroz jel elektroforez görüntüsü.	34
Şekil 7.	Paraoksonaz PON1 55 polimorfizmine ait Hsp92II enzimi ile kesilen PCR ürünlerinin agaroz jel elektroforez görüntüsü.	35

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AF	: Atrial fibrilasyon
Apo AI	: Apolipoprotein AI
ARE	: Arilesteraz
ATP	: Adenin tri fosfat
DFPase	: Diisopropilfluorofosfataz
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DTT	: Dithiotreitol
EDTA	: Etilenediaminetetraasetik asit
GA	: Glutamat
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
İKH	: İskemik Kalp Hastalığı
İL	: İnterlökin
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MMPs	: Matriks metalloproteinler
NINDS	: Ulusal Nörolojik hastalıklar ve Stroc Enstitüsü
NMDA	: N-metil D-aspartat
NO	: Nitrik oksit
PCR	: Polimeraz zincirleme reaksiyonu
PON	: Paraoksonaz
RON	: Reaktif nitrojen türleri
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SAK	: Subaraknoid Kanama
SDS	: Sodyum dodesil sülfat
SPB	: Serebral Perfüzyon Basıncı
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
TNF-α	: Tümör nekroz faktör-alfa
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Akut inme halen tüm dünyada ve ülkemizde ilk sıralarda yer alan ölüm nedenlerinden biridir. Hastalığın ölümcül seyretmesi ve sağ kalanlara uzun süreli bakım gerekmesi ekonomik açıdan da ülkeye büyük yük getirmektedir.

Akut inme geçiren hastalarda erken dönemde görülen komplikasyonların kısa zamanda belirlenmesi ve erken tedavi önem taşımaktadır. Ayrıca hastalığın ortaya çıkmasına neden olabilecek önceden mevcut risk faktörlerini belirlemek de bu hastalara yaklaşım ve uygulanabilecek koruyucu önlemler açısından önem taşımaktadır.

Paraoksonaz 1 (PON1), yüksek dansiteli lipoproteine (HDL) bağlı karaciğerde ve serumda bulunan lipofilik bir antioksidandır. Paraoksonaz 1'in antioksidan rolü düşük dansiteli lipoproteinleri (LDL) oksidasyondan koruyucu etkisinden dolayıdır. PON1'in yaygın iki fonksiyonel polimorfizmi tespit edilmiştir ve bu polimorfizm serum PON1 aktivitesini etkilemektedir. Bu iki polimorfizm 55. ve 192. pozisyonlardaki aminoasitlerin değişimi ile ortaya çıkar. 192. pozisyondaki glutamin (Q) ve arginin (R) yer değiştirmesi ile birinci polimorfizm; pozisyon 55'deki lösin (L) ve metionin (M) değişmesiyle 2.polimorfizm oluşur. Bu polimorfizimler sonucunda enzim aktivitesinin değiştiği de bildirilmektedir.

Bizde çalışmamızda, oluşumunda oksidatif stresin etkili olduğu bilinen iskemik SVH ile antioksidan özelliği bulunan PON1'in Q192R ve L55M polimorfizimleriyle olan ilişkisini araştırmayı amacıyla yapılmıştır.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Serebrovasküler Hastalıklar

1.1.1.1. Tanım

Hipokrat ilk olarak M.Ö. 460-370 yıllarında sıklıkla sebebi iskemi olan ani paralizi fenomenini açıklamıştır. Wepfer vertebral ve karotid arter olarak bilinen beyini besleyen ana arterleri tanımlamış ve iskemik inme sebebinin bu damarların tıkanması olabileceğini belirtmiştir. Rudolf Virchow ilk kez majör faktör olarak tromboembolizm mekanizmasını açıklamıştır (1).

Serebrovasküler hastalık (SVH) terimi; beynin bir bölgesinin geçici veya kalıcı olarak, iskemik veya kanama nedeniyle etkilendiği ve/veya beyni besleyen damarların patolojik bir süreç ile doğrudan tutulduğu tüm hastalıkları kapsar (2).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) inmeyi : ‘‘Hızlı gelişen ve 24 saat veya daha uzun süren ya da ölümlle sonuçlanabilen, serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğuna bağlı bulgular’’ olarak tanımlamaktadır (3). National Institute of Neurologic Disorders and Stroke (NINDS), inmeyi beyne giden kan akımının herhangi bir yolla engellenmesine bağlı olarak gelişen beyin fonksiyonlarındaki ani bozukluk olarak tanımlar (4).

1.1.1.2 Epidemiyoloji

Akut inme, Türkiye’de ve tüm dünyada, morbidite ve mortalitenin en sık nedenleri arasındadır. Kalp ve kanserin ardından en sık üçüncü ölüm nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri’nde yılda 700.000’ den fazla inme vakası görülmekte olup, bunların %20’si birinci yıl içerisinde ölmektedir. İnme genel olarak ileri yaş hastalığı olarak bilinmesine rağmen hastaların 1/3’ü 65 yaşın altındadır. İnme olgularının %80’i iskemik, %20’si hemorajik kökenlidir (5).

İnme, dünya genelinde tüm sağlık harcamalarının %2-4’ünü kapsarken, gelişmiş ülkelerde ise %4’ünden fazlasını içermektedir (6). Erişkinlerde epilepsinin en yaygın ve demansın ikinci en sık sebebi iken depresyonun da sık görülen nedenlerindendir (7).

Öldürücü olmasının yanında meydana getirdiği sakatlıklar; kişi, aile ve toplum üzerinde psikososyal problemlere yol açmaktadır. Ekonomik yönden de yük teşkil etmektedir. Serebrovasküler Hastalıkların önlenmesi ve tedavisi, bu nedenlerden dolayı çok önemli bir halk sağlığı sorunu olarak devam etmektedir (8). İnmelerde hastalara uygun bakımın sağlanmaya başlamasında hastane öncesi acil tıp sistemi ve acil servislere önemli görevler düşmektedir. Son dönemlerde reperfüzyon tedavisinin önem kazanmasıyla, tanının hızlanması ve tedavinin erken başlaması için acil tıp sistemi içerisinde çalışanların görev ve sorumlulukları giderek artmaktadır (9).

Yaş standardizasyonunun yapıldığı çalışmalarda 55 yaş ve üzerindeki insanlardaki toplam inme insidansının %0.42-0.65 arasında olduğu bulunmuştur (Bunun %67-81’si iskemik inme, %7-20’si primer intraserebral hemoraji, %1-7’si subaraknoid hemoraji (SAK), %2-15’i sınıflanamamış tip). Yine yaş standardizasyonunun yapıldığı bir çalışmada 65 yaş üzeri kişilerde inme prevalansı %4.61-7.33 arasında bulunmuştur. Erkek ve kadın popülasyonda bu değerler farklılık

göstermekte olup erkeklerde kadınlara göre inme insidansı %33, prevalansı ise %41 daha yüksek olarak bulunmuştur (10, 11).

Kadınlarda ortalama inme yaşı 72,9, erkeklerde ise ortalama inme yaşı 68.6 olarak belirlenmiştir. Bu, kadınların ilk inme ataklarını erkeklerden ortalama 4.3 yıl sonra geçirdiklerini göstermektedir (11). İnme sonrası ilk bir ay içerisinde fatalite hızı tüm inme tipleri için %23'dür (İntraserebral hemoraji için %42, SAK için %32, iskemik inme için %16) (10). Erkeklerde fatalite oranı %19.7, kadınlarda fatalite oranı %24.7 olarak tespit edilmiş olup fatalite oranı kadınlarda 1.25 kat daha fazladır (11).

Ülkeden ülkeye değişmekle birlikte; Doğu Avrupa ülkelerinde ve Japonya'da bu oranlar daha yüksektir. Kuzey İskandinav ülkeleri, Hollanda, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve İsviçre'de oranlar 100/100.000' in altında olup, düşüktür (12).

1.1.1.3. Serebrovasküler Hastalıkların Vasküler Anatomisi

Beyin iki serebral hemisferden ve derindeki büyük yapıları (bazal ganglion ve talamusu, kortekse çıkan ve korteksten inen beyaz madde yolları ve sıvı ile dolu ventriküler sistemi) saran serebral korteksten oluşur. Serebral korteks frontal, pariyetal, temporal ve oksipital loblara ayrılır. Serebrumun orta beyin, pons ve medullayı içeren derin yapıları beyin köküne bağlanır (13).

Serebral hemisferler kan dolaşımını internal karotis arterden sağlar. Sağ arteria karotis komminis brakioyosefalik gövdeden, sol arteria karotis komminis ise arkus aortadan köken alır. Her iki arteria karotis komminis boyunda mandibula açısının hemen altında ikiye ayrılır ve beyine giden arteria karotis interna ile yüze giden arteria karotis eksterna oluşturur (Şekil 1). İnternal karotis arter petroz kemik ve kavernoöz sinüsü geçerek oftalmik arteri oluşturup dallara ayrılarak göze doğru yol alır. Anterior koroidal arter dalı orta serebral ve anterior serebral arterlere ayrıldığı yerden hemen önce internal karotis arterden köken alır. Anterior veya koroidal arter mediyal temporal loba kan sağlar. Orta serebral arter frontal, pariyetal ve temporal lobları içeren serebral hemisferlerin lateral yüzeyinin dolaşımını sağlar. Orta serebral arterin horizontal bölümünden gelen küçük dallar lentikülostriat arterler bazal ganglionun derindeki yapılarını ve internal kapsülüne kan sağlar.. Anterior serebral arter frontal, pariyetal ve temporal lobları içeren serebral hemisferlerin mediyal yüzeyine kan sağlar (13).

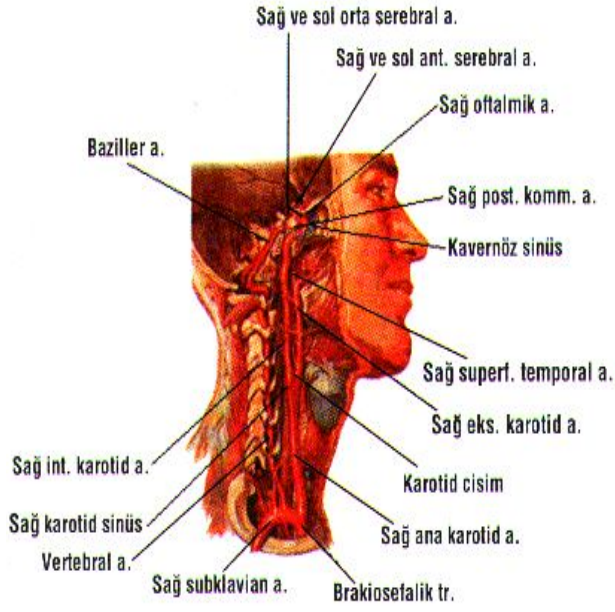
Beyin kökünün kanını her iki tarafta subklavyen arterlerden köken alan vertebral arterler sağlar (Şekil 1). Bu arterler birleşerek baziller arteri oluştururlar. (13).

Anterior ve süperior serebellar arter baziller arterden köken alır ve baziller arterden çıkan küçük arterler beyin kökü ve serebellumun geri kalan bölümüne kan sağlar. Baziller arterin uç dalları posterior serebral arterleri oluşturur ve bu arterler talamus ile birlikte pariyetal ve temporal loplara posterior bölümlerine ve oksipital loba kan sağlar. Majör bir damar tıkanıp zaman kollateral anastomozlardan oluşan yoğun bir ağ beyinin primer kan desteğinden yoksun alanlarını besler (13).

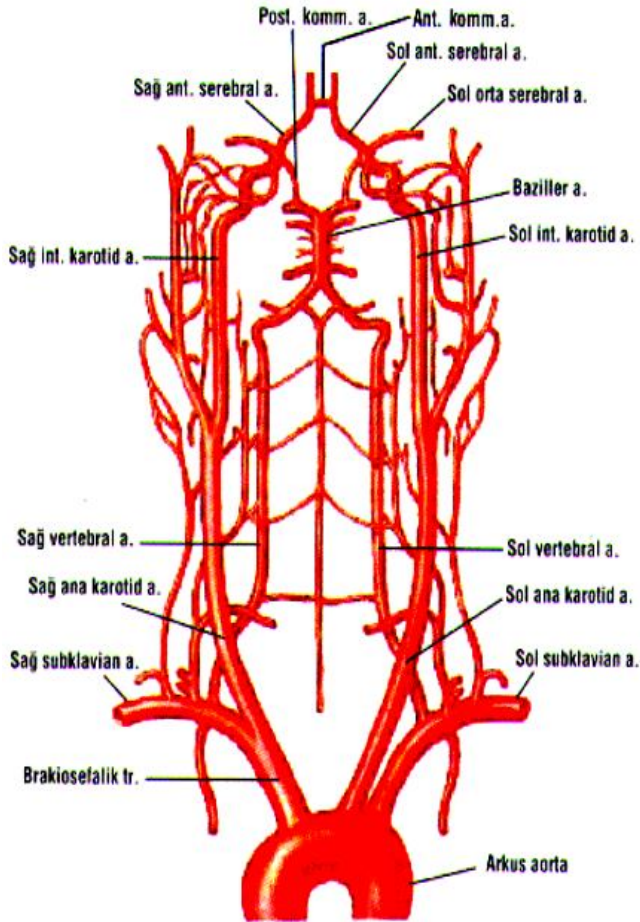
Ana kollateral kanal beyinin tabanındaki Willis halkasından oluşur (Şekil 2). İki karotis arter anterior komminis arterler boyunca birbirleriyle bağlantılar oluştururlar. Posterior serebral arterle birlikte iki karotis arter posterior komminis arterin de katılımıyla serebral ve vertebrobaziller dolaşım arasında kollateral bir yol oluşur (13).

İnternal karotis arter tıkanıp zaman eksternal karotis arter ve internal karotis arter arasında kollateral kanallar da oluşabilir.

Eksternal karotis arterin supraorbital dalından gelen kan internal karotis arteri doldurmak için oftalmik arter boyunca geriye doğru akabilir ve eksternal karotis arterin meningeal dalları serebral arterlerin distal dallarıyla anastomozlar yapabilir. Beyin dolaşımında hemisferlerin orta bölümündeki orta ve anterior serebral arter alanlarının birleşim yerinde serebral arterlerin distal dallarının ortak akım alanlarında ve posterior pariyetal loba orta ve posterior serebral arterlerin birleşim alanında boşalma havzaları oluşur. Perfüzyon basıncındaki ani düşüşlerde bu alanlarda iskemi daha kolay gerçekleşir (13).



Şekil 1. Karotid ve vertebral arterlerin boyundaki seyri (13)



Şekil 2. Beynin alt yüzünün arterleri ve Willis halkası (13)

1.1.1.4. Risk faktörleri

İskemik inme için risk faktörleri değiştirilemeyen ve değiştirilebilen risk faktörleri olmak üzere iki gruba ayrılır (14).

1-Değiştirilemeyen risk faktörleri

- Yaş
- Cinsiyet
- İrk
- Genetik faktör

2-Değiştirilebilen risk faktörleri

- Hipertansiyon
- Diabetes Mellitus, hiperinsülinemi ve glikoz intolerans
- Kalp hastalıkları
- Dislipidemi
- Sigara
- Asemptomatik karotis stenozu
- Orak hücreli anemi
- Alkol kullanımı
- Obesite
- Beslenme alışkanlıkları
- Fiziksel inaktive
- Hiperhomosisteinemi
- İlaç kullanımı ve bağımlılığı
- Oral kontraseptif kullanımı
- Hiperkoagülabilitate
- Fibrinojen
- İnflamasyon
- Enfeksiyon
- Migren

1.1.1.4.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

1.1.1.4.1.1. Yaş

İnme yaşlılık hastalığı olarak bilinmesine rağmen yapılan çalışmalarda pediatrik inme insidansının giderek arttığı tespit edilmiştir (). İskemik inme ve intraserebral hemoraji riski 55 yaşından sonra takip eden her dekatta iki kat arttığı görölmektedir (15, 16).

1.1.1.4.1.2. Cins

İnme kadınlara kıyasla erkeklerde daha sık görölmesine rağmen kadınlarda inme daha ciddi seyretmektedir. Genç kadınlarda oral kontraseptif kullanımı ve gebelik inme insidansının artmasına neden olmaktadır (16).

1.1.1.4.1.3. Irk

Zencilerde, Hispanik/Latin Amerikanlılarda tüm inme tiplerinin insidansı ve mortalite oranları beyazlarla karşılaştırıldığında daha yüksek olarak tespit edilmiştir (17).

1.1.1.4.1.4. Genetik faktörler

Pozitif aile hikayesi olanlarda inme oranı %30'lara kadar yükselmektedir. Aile hikayesi olanlarda inme riskinin artışı birçok faktörle ilişkili olabilir:

- 1-İnme risk faktörlerinin genetik olarak aktarılması.
- 2-Bu risk faktörlerine duyarlılığın genetik olarak aktarılması
- 3-Kültürel, evresel ortamın ve hayat tarzı gibi faktörlerin paylaşılması
- 4-Genetik ve çevresel faktörlerin paylaşılması (18).

1.1.1.4.2. Değiştirilebilen Risk Faktörleri

1.1.1.4.2.1. Hipertansiyon

Hipertansiyon inme için en önemli ve en iyi belgelenmiş ve değiştirilebilir risk faktörüdür. Hipertansiyonun tedavisi iskemik ve hemorajik inmenin önlenmesinde en etkili stratejidir. Bir meta-analiz çalışmada antihipertansif tedavi ile inme insidansının %32 azaltılabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle inme ve diğer kardiyovasküler olaylardan korunmak için sistolik kan basıncı <140 mmHg, diyastolik kan basıncı <90 mmHg altında tutulmalıdır. (19, 20).

1.1.1.4.2.2. Sigara

Sigara içilmesi inme için bağımsız bir risk faktörüdür ve inme insidansını %50 oranında arttırır. Diğer risk faktörleri düzenlendiğinde sigara içiminin iskemik

inme insidansını 2 kat arttırdığı tespit edilmiştir. Sigara içilmesi SAK riskini 2-4 kat arttırmaktadır (20-25).

1.1.1.4.2.3. Diabetes Mellitus

Diabetli hastalar ateroskleroza daha duyarlıdırlar ve hipertansiyon ve anormal kan lipid profili gibi ateroskleroz risk faktörlerine sahiptirler. Diabetli hastalar diabetik olmayan kişilere göre 2.9 kat daha yüksek inme riski taşırlar (26). Yapılan çalışmalarda diabetiklerde iskemik inme insidansı her yaş grubu için diabetik olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. . Diabetik hastalarda intraserebral hemoraji riski normal popülasyona göre kısmen artmış (atfedilen risk 1.27-1.65) olarak tespit edilmiştir (27). Ancak diabetik hastalarda SAK için benzer bir risk artışı tespit edilmemiştir (25).

1.1.1.4.2.4. Dislipidemi

Çalışmaların birçoğunda yüksek kolesterol seviyeleri ile iskemik inme riskinde artış tespit edilmiştir. Ancak çalışmaların çoğunluğu düşük kolesterol seviyeleri ile intraserebral hemoraji riskinde artış tespit etmişlerdir. Yine LDL seviyelerinin azlığı intraparenkimal hemoraji nedeni ölümlerde artışla ilişkili bulunmuştur (28, 29). Hiperkolesterolemi ile SAK arasındaki ilişki net olarak ortaya konulmasa da vaka kontrol çalışmaları hiperkolesteroleminin SAK riskini azalttığı tespit etmiştir (25). Çalışmalar HDL kolesterol seviyeleri ile inme arasında ters ilişki tespit etmişlerdir. Her 10mg/dL HDL kolesterol artışının inme riskinde %11-15 azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Plazma trigliserid seviyeleri ile iskemik inme riski arasında tutarlı sonuç bulunamamıştır (30, 31).

1.1.1.4.2.5. Atrial fibrilasyon

Atrial fibrilasyon (AF) iskemik inmede sık görülen, önemli, önlenemez ve bağımsız bir riski faktördür. Kardiyak valvüler kalp hastalığının yokluğunda bile atrial fibrilasyon iskemik inme insidansını 4-5 kat arttırmaktadır. Atrial fibrilasyon aynı zamanda mortalitede artmaya neden olan bağımsız bir risk faktördür. Atrial fibrilasyon çoğu hastada inmeden önce teşhis edilse de bazı hastalarda önceki tanı olmadan inme gerçekleşebilir. Teröpatik ritim kontrolü ve kardiyoversiyon inme riskin azaltmamaktadır. Antikoagülan tedavi inme riskini önlemede yüksek, mortalite riskini azaltmada orta derece etkilidir (32-35).

1.1.1.4.2.6. Diğer Kardiyak Durumlar

İnme riskini azaltmak için kardiyak kaynaklı embolilerin önlenmesi önemlidir. İskemik inmelerin yaklaşık %20'si kardiyak kökenli emboli nedeniyle meydana gelmektedir. İnme riskinde artışla seyreden kardiyak durumlar atrial aritmiler (atrial fibrilasyon/flutter, hasta sinüs sendromu gibi), sol atrial tümör, primer kardiyak tümörler, vejetasyonlar, prostetik kalp kapakları, dilate kardiomyopati, koroner arter hastalığı, valvüler kalp hastalığı ve endokardittir (36, 37). İnme kardiyak katater yapılan, pacemaker implante edilen ve koroner by-pass cerrahisi geçiren hastalarda da görülebilir. Akut koroner sendromlu hastalarda inme insidansı sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ters orantılıdır ve artmış inme riski taşırlar. Bunun yanında sol ventrikülde mural trombus tespit edilmesi hastalara inme için ek risk yükler (38).

1.1.1.4.2.7. Asemptomik Karotis Stenozu

Önemli ölçüde karotis arter darlığı (%60-90) olan fakat nörolojik semptomu bulunmayan asemptomatik hastalarda uzun dönem iskemik inme riski artar. Bu risk özellikle ipsilateral karotis bölgesinde belirgindir. Asemptomatik hastalarda profilaktik endarterektomi inme riskini azaltmaktadır (39).

1.1.1.4.2.8. Orak Hücre Hastalığı

İskemik veya hemorajik inme 45 yaşına kadar orak hücre hastalığı bulunan hastaların yaklaşık dörtte birini etkiler. İnme insidansı 2-5 yaş arasında pik yapar. Bu hastalarda kronik fakat sessiz serebral enfarktlar da üst üste gelerek hastaların entelektüel performanslarını etkiler (40).

1.1.1.4.2.9. Postmenapozal Hormon Replasman Tedavisi

Postmenapozal hormon tedavisi ilk inme atağı riskini azaltmada etkisizdir. Postmenapozal hormon tedavisi vasküler hastalığı tespit edilen hastalarda tekrarlayıcı inme ve ölüm riskini azaltmada etkisizdir (41).

1.1.1.4.2.10. Oral Kontraseptifler

Oral kontraseptif kullanımı ile inme riskindeki artış düşüktür. Yaşlı, sigara içen, hipertansif, diabetli, obez, hiperkolesterolemili, protrombik mutasyonları olan kadınlarda risk artabilir (42).

1.1.1.4.2.11. Diyet ve Beslenme

Epidemiyolojik ve randomize çalışmalar sodyum tüketiminin azaltılmasının, potasyum tüketiminin artırılmasının inme riskini düşüreceğini tespit etmiştir. İnmeden korunma için meyve ve sebze tüketiminin artırılması da tavsiye edilmektedir. Omega 3 yağ asiti, folik asit, B vitamini tüketimi ile ilgili bilgiler tutarsızken, antioksidanlar önerilmemektedir (43).

1.1.1.4.2.12. Fiziksel Aktivite

İNmeden korunma için fiziksel aktivitede artış önerilmektedir (44).

1.1.1.4.2.13. Obezite

Vücuttaki yağ miktarının artması inme riskini arttırmaktadır. İnmede mortalite oranı vücut kitle indeksinin 25'den büyük olduğu durumlarda ilerleyici, doğrudan ve vücut kitle indeksi ile ilişkili olarak artmaktadır (45).

1.1.1.4.2.14. Migren

Migren (özellikle aura ile birlikte olan) serebrovasküler hastalıklar için risk faktörüdür. Migrenlilerde bağı risk iki kattır ve kadın cinsiyet, sigara içilmesi, eski preparat oral kontraseptif kullanılması birliktelikleri ile artar (46).

1.1.1.4.2.15. Alkol Kullanımı

Kanıtlar düşük-orta miktarda alkol alınmasının inme insidansını azalttığını düşündürmektedir. Yüksek miktarda alkol tüketimi tavsiye edilmemektedir (47).

1.1.1.4.2.16. İlaç kullanımı ve İlaç Bağımlılığı

Kokain, amfetamin, eroin inme riskini artırır. Bu ilaçlar akut ve ciddi biçimde kan basıncını arttırmaları, serebral vazospazma ve embolizasyona (enfektif endokardit) neden olurlar. Kan viskozitesini, platelet agregasyonunu arttıran ve intrakranial hemoraji ile sonuçlanabilen hemostatik ve hematolojik anormalliklere sebep olurlar (48).

1.1.1.4.2.17. Hiperkoagülabilite

İskemik inmeli geç kadınlarda daha yüksek oranda antifosfolipid antikoru bulunmuştur. Antifosfolipid antikoru her iki cinsde de yaşla birlikte artar. Vaka kontrol çalışmalarının çoğunluğu diğer herediter hiperkoagülasyon durumları ile inme arasında ilişki tespit edememişlerdir (49).

1.1.1.4.2.18. Hiperhomosisteinomi

Hiperhomosisteinomi artmış inme riski ile ilişkilidir(50). Homosisteinin vasküler düz kas hücreleri için güçlü bir mitojen olduğu gösterilmiştir. Bazı araştırmacılar hiperhomosisteineminin vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyonu indükleyerek ateroskleroza hızlandırdığını öne sürmüşlerdir (51). Serebrovasküler, koroner ve periferik arter hastalığı olan hastalarda hiperhomosisteinemi prevalansı %12-47 arasında değişmektedir (52,53). Hiperhomosisteinemi ile ilişkili aterosklerotik yatkınlığın endotel disfonksiyonu, zedelenmesi ve bunu takip eden trombosit aktivasyonu ve trombüs formasyonuna bağlı olduğu deneysel olarak gösterilmiştir. Hiperhomosisteineminin iskemik inme ve trombotik olaylar için riski artırdığı gösterilmiştir (51, 54, 55).

1.1.1.5. Etyolojik Sınıflama

İnme etiyojisine yönelik ilk dönemlerde yapılan sınıflamalar genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmıştır. Sonraları nöroradyoloji, kardiyoloji, hematoloji ve biyokimya alanlarında ortaya çıkan gelişmiş teknolojik cihazların kullanımı ve bu alanlardaki bilgilerin artmasıyla sınıflamalar yeniden düzenlenmiştir. Bu sınıflamalar, lezyonun patolojisi, lokalizasyonu ve oluş mekanizması gibi özellikler kullanılarak yapılmıştır (12).

Serebrovasküler hastalıkların etyopatogeneze ve yaş gruplarına göre sınıflandırılması (56);

Arter ve venlerdeki değişiklikler ile ortaya çıkan serebral anormalliklerin nedenleri:

- 1- Aterosklerotik trombozis
- 2- Geçici iskemik atak
- 3- Embolizm
- 4- Hipertansif hemoraji
- 5- Rüptüre olmuş veya olmamış sakküler anevrizma veya arteriovenöz malformasyon
- 6- Arteritis
 - a- Meningovasküler sifiliz, piyojenik ve tüberküloz menenjitte sekonder arteritis, diğer nadir enfektif tipler (tifüs, şistozomiazis, malarya, mukormikozis vs.)

b- Bağ doku hastalıkları (poliarteritis nodoza, lupus eritamatozus), nekrotizan arteritis, wegener arteritisi, temporal arteritis, Takayasu hastalığı, aortanın granülatöz veya dev hücreli anjitisi

7- Serebral trombofilebitis: kulak, paranazal sinüs ile yüz enfeksiyonlarına sekonder gelişenler, menenjit ve subdural ampiyem ile birlikte olanlar, postpartum, postoperatif, kalp yetmezliği, hematolojik hastalıklar (polisitemi, orak hücreli anemi) sonucu gelişenler.

8- Hematolojik bozukluklar: antikoagülanlar ve trombolitikler, pıhtılaşma faktör bozuklukları, polisitemi, orak hücreli anemi, trombotik trombositopenik purpura, trombositozis, intravasküler lenfoma vs.

9- Karotid ve baziller arterin travma ve diseksiyonları

10- Amiloid anjopati

11- Aortik anevrizma diseksiyonu

12- Arteriyografi komplikasyonları

13- Persistan defisitli komplike migren

14- Sınıflandırılmayan tipler;

a- Fibromusküler displazi

b- Karotis arter, orta serebral veya vertebrobaziller arterin fokal diseksiyonları ile birlikte

c- Kapalı kafa travmasında izah edilemeyen orta serebral arter infarktı ve rüptüre olmamış sakküler anevrizmanın basıları

Yaş grupları için karakteristik serebrovasküler hastalıklar:

1- Prenatal sirkülasyon bozukluklarına sebep olanlar

a. Porensefali

b. Hidransefali

c. Hipoksik-iskemik hasar

d. Unilateral serebral infarkt

2- Perinatal ve postnatal dolaşım bozuklukları

a. Kardiyorespiratuar yetmezlik ve jeneralize iskemi

b. Periventriküler infarktlar

c. Prematür ve infantlarda matriks hemorajileri ve iskemik odaklar

d. Yeni doğanın hemorajik hastalığı

3- İnfant ve çocukluk çağının aşağıdaki durumlar ile ilişkili vasküler hastalıkları

- a. İskemik inmeler
- b. Konjenital kalp hastalığı ve paradoksal embolizm
- c. Moyamoya hastalığı
- d. Bakteriyel endokardit, romatizmal ateş, lupus eritamatozis
- e. Orak hücreli anemi
- f. Mitokondriyal hastalıklar (MELAS)
- g. Homosistinüri ve Fabry's anjokeratozis

4- Adolesan ve erişkin yaşam: vasküler oklüzyon ve hemoraji ile birlikte olanlar

- a. Hamilelik ve lohusalık
- b. Östrojen ile ilişkili inme
- c. Migren
- d. Vasküler malformasyonlar
- e. Prematüre aterosklerozis
- f. Arteritisler
- g. Valvüler kalp hastalığı
- h. Orak hücreli anemi
- i. Antifosfolipit arteriopati, plazma protein-C yetmezliği
- j. Moyamoya, Takayasu hastalığı
- k. Arteriyel diseksiyonlar
- l. Amiloid anjiyopati

5- Orta yaş

- a. Aterosklerotik tromboz ve embolizm
- b. Kardiyojenik embolizm
- c. Primer serebral hemoraji
- d. Rüptüre sakküler anevrizma
- e. Arteriyel diseksiyonlar
- f. Fibromusküler displazi

6- İleri erişkin dönem

- a. Aterosklerotik trombotik tıkaçıcı hastalık
- b. Embolik tıkaçıcı hastalık
- c. Laküner infarktlar
- d. Beyin hemorajisi
- e. Vasküler demans
- f. Binswanger hastalığı
- g. Amiloid anjiyopati

1.1.1.6. Etyopatogenez

Kan akımı bozulan damar ve bunun beslediği beyin bölgesinin fonksiyonuna bağlı olarak farklı nörolojik sendromlarla serebral infarktlar kendini gösterirler. Temel nörolojik bulgular değerlendirilerek infarkt yerini ve genişliğini yansıtan infarkt subtiplerinin belirlenmesi ve dolayısı ile prognoz tahmin edilmesi mümkün olabilmektedir. İkincil korunma açısından da etyopatolojik sınıflandırma önemlidir (12, 54).

Bamford ve arkadaşları tarafından 1991 yılında, klinik bulguları ön planda tutan bir sınıflandırma yapılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre iskemik inmeler(57);

1. Total anterior dolaşım infarktları: Akut gelişen hemiparezi veya hemipleji (duyu kusuru ile birlikte veya değil), yüksek serebral işlev bozuklukları (disfazi, diskalkuli, görsel ve uzaysal defisitler) ve homonim hemianopsi görsel alan defektleri gibi bulguların bir arada olduğu bir tabloyu ifade eder. Böylesine geniş bir infarkt a.serebri media'nın proksimal oklüzyonu ya da a. karotis interna oklüzyonu sonucu gelişir.

2. Parsiyel anterior dolaşım infarktları: Erken dönem prognoz görece iyi olup rekürrens oranı yüksektir. Daha sınırlı bir tablodur. Afazi, diskalkuli gibi yüksek serebral fonksiyon bozukluğu, bir kola veya yüz ve ele sınırlı motor veya duyu defisit ve homonim görme alanı defektlerinin olduğu bir klinik tabloyu ifade eder. Bu tablodan genellikle a. serebri media dallarından biri, nadiren anterior serebral arter tıkanması sorumludur.

3. Posterior dolaşım infarktları: Vertebrobaziller arteriel sistemin beslediği oksipital loblar, beyin sapı bulguları ve serebellar bulguların değişik kombinasyonlarının görülmesiyle tanınırlar. İpsilateral kranial sinir paralizisi ve kontralateral motor ve/veya duyu defisit, bilateral motor ve/veya duyu defisit,

konjuge göz hareket bozukluğu, uzun traktus bulgusu olmaksızın serebellar bozukluk ve izole homonim görme alanı defektleri şeklinde klinik tablolar ile vertebrobaziller sistemi oluşturan arterlerin oklüzyonuna işaret ederler.

4. Laküner infarktlar: Penetran arterlerden birinin tıkanıklığına bağlı gelişen küçük, derin infarktlardır. Kortikal bulgular ve hemianopsinin olmadığı; motor ve/veya duyuşal bulguların yüz, kol ve bacağına hepsini ya da en azından ikisini içeren durumlardır. Pür motor inme, pür sensorial inme, sensorimotor inme, ataksik hemiparezi ve dizartri beceriksiz el sendromu şeklinde kendini gösterebilir.

İskemik inmeler trombotik, embolik ve hemodinamik mekanizmalar sonucu gelişir. İnfarkt mekanizmasının belirlenmesi klinikte çoğunlukla pratik değildir. Bunun yerine iskemik inmeleri değişik yaklaşım-tedavi gerektiren etyolojik subtiplere ayırarak sınıflamak klinik pratikte daha yararlıdır.

İskemik inme alt tipini belirlemek için günümüzde yaygın olarak kullanılan sınıflamalardan biri, TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflamasıdır. Araştırmacılar tarafından, iskemik inme tipini ayırmak için geliştirilen bu sistem, başlıca etyolojiye dayanmaktadır. Klinik özellikler ve yardımcı inceleme bulguları, hastanın hangi gruba gireceğini belirler (12, 54, 58, 59).

1.1.1.6.1. TOAST Sınıflaması

1. Geniş arter ateroskleroza (tromboz veya emboli)
2. Kardiyoembolizm
3. Küçük damar oklüzyonu
4. Diğer belirlenen nedenler
5. Sebebi belirlenemeyenler

1.1.1.6.1.1. Geniş Arter Ateroskleroza

Tüm iskemik inmelerin %50'sinden sorumludur. Özellikle ekstrakraniyal, daha az olarak da intrakraniyal damarlar ve bunların kesişme bölgelerinde, yıllar içinde gelişen ateroskleroz plaklarının bozulması ile ortaya çıkan trombozlardan kaynaklanırlar (60).

1.1.1.6.1.2. Kardiyoembolizm

Tüm inmelerin %20'sini oluşturur. Kalpten kaynaklanan embolilerdir (). Kardiyoembolik inmeler genellikle ağır ve tekrarlama eğilimindedir. Non valvüler

AF, kardiyembolik inmelerin %45'inden sorumlu tutulurken, %15'lik kısmından ise akut miyokard infarktüsü sorumludur (60, 61).

1.1.1.6.1.3. Küçük Damar Oklüzyonu (Laküner infarktlar)

Küçük damar oklüzyonu olarak da isimlendirilebilir. Tüm inme tiplerinin %25'ini oluştururlar ve genellikle hipertansiyon veya diabeti olan yaşlı hastalarda ortaya çıkarlar (60). Nöroradyolojik olarak 1,5 cm.den küçük, derin infarktların gözlenmesi tanı koydurur. Bazı olgularda görüntüleme yöntemleri negatif kalabilir. Laküner infarktlar asemptomatik olabilir. Bununla birlikte kortikal bulgu, görme alanı defektleri ve bilinç kaybı yapmadan pür motor inme, pür sensoriyal inme, ataksik hemiparezi, dizatri-beceriksiz el sendromu gibi klasik laküner sendromlara da yol açabilirler (60, 61).

1.1.1.6.1.4. Diğer Belirlenen Etyolojiler

Santral sinir sistemi'nin primer ve sekonder vaskülitleri, subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati ile birlikte görülen otozomal dominant serebral arteriyopati, serebral amiloid anjiyopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, konjenital damar hastalıkları, travma ve diseksiyon ile kan hastalıkları yer alır ve tüm iskemik inmelerin %5'inden daha azını oluştururlar (60).

1.1.1.6.1.5. Sebebi Belirlenemeyenler

Yeterince incelenemeyen veya ayrıntılı tetkiklere rağmen nedeni saptanamayan; ayrıca iki ya da daha fazla olası nedeni içinde bulunduran inmeler bu grupta yer alır (12).

1.1.1.7. Fizyopatoloji

İnme fizyopatolojisinde, hücre ve doku hasarın oluşmasında serbest radikallerin önemli bir katkısı vardır. Beyinde iskemik veya hemorajik hasar olduğunda serbest radikallerde artış meydana gelirken, biriken serbest radikalleri uzaklaştıran fizyolojik sistemde ise çeşitli bozukluk görülür. Serbest radikallerde meydana gelen bu artış DNA, lipid ve proteinler gibi hücresel bileşenlere zarar verir (62).

Normal şartlarda beyindeki kan akımını birkaç durum etkilemektedir. Beyin kaidesindeki serebral perfüzyon basıncı (SPB) ve kanın vizkozitesi ve intrakranial damar çaplarının durumuna göre oluşan serebrovasküler rezistans durumudur. Serebral perfüzyon basıncı, kanın serebral sirkülasyona yollanmasını sağlayan

arteryel basınç ile venöz basınç farkıdır (63). Serebral damarlar değişen fizyolojik şartlara göre çaplarını değiştirebilme özelliğine sahiptir ve buna otoregülasyon denir. Otoregülasyon sistemi iki şekilde çalışır. Birincisi serebral damarlar ve dokulardaki karbondioksit ve oksijen basınçları ile pH değişimlerine göre oluşan otoregülasyon (kemoregülasyon) mekanizmasıdır. İkincisi ise sistemik kan basıncı değişimlerine göre oluşan otoregülasyon mekanizmasıdır. Yaş ilerledikçe otoregülasyon mekanizmalarının etkisi azalır (63).

Serebral iskemi ve infarktüs, beyin kan akımının azalması veya kesilmesi ile oluşur. Beyine dakikada 750 ml kan gitmektedir ve bu kanın 500 ml'sini karotid arterler, 250 ml'sini ise vertebrobaziler sistem sağlamaktadır (64, 65). Yüz gram beyin dokusu bir dakikada ortalama 50-55 ml kan almaktadır ve Bu kan miktarları, fonksiyonel aktivitenin arttığı bölgelerde fazlalaşmaktadır. Bu değer 30 ml'ye indiği durumlarda bile, serebral otoregülasyon mekanizmalarının devreye girmesiyle herhangi bir iskemik semptom oluşmaz. Kan miktarının 20-30 ml'ye düşmesi geçici iskemik ataklara sebep olurken, 20 ml altına düşmesi ise kalıcı iskemi dediğimiz infarkt ile sonuçlanır (58, 66). Serebral kan akımı (SKA) 4-10 dakika süreyle tamamen kesildiğinde beyin dokusunun ölümü gerçekleşir (64). Beyin enerji depolayamadığından, fonksiyonel yapısal bütünlüğünü devam ettirmek için, sürekli ve yeterli miktarda glukoz ve oksijen içeren kan akımına ihtiyaç duyar (58).

Akut serebral iskemi, serebral kan damarlarının genellikle trombus ve emboli ile oklüzyonu sonucu başlar. Rudolph Virchow trombozun; damar duvarında, kan akım paterninde ve kanın içeriğindeki değişikliklerden kaynaklandığını ileri sürmektedir. Endoteldeki bozuklukların en sık nedeni aterosklerozdur. Aterosklerotik plakların başlangıcı, ilerlemesi ve olgunlaşması hakkında bilgiler olmasına karşılık, uyuyan aterosklerotik plağı neyin tetikleyip semptomatik hale getirdiği açık değildir (58).

Serebral iskemi, Serebral kan akımındaki dikkat çekici azalma sonucunda oluşmaktadır. Serebral kan akımında azalma kardiyak arrest, sinir dokularının kanlanmasını sağlayan serebral oklüzyonu veya uzamış hipotansiyon atakları sonrası görülebilmektedir. Serebral kan akımındaki ağır veya uzamış azalmalar, oksijen ve glukozun taşınmasını bozarak toksik maddelerin yapımına neden olur. Sinir hücreleri alternatif enerji kaynaklarını depolayamadıklarından bu hemodinamik değişiklikler

ATP gibi metabolitlerin azalmasına neden olur. Bu durum metabolik stres, enerji açığı, iyonik dengesizlik ve iskemik hasara neden olur. Ağır iskemi altındaki hücreler dakikalar içinde ölebilirler. Reperfüzyon ne kadar çabuk olursa metabolik bozukluk ve iyon dengesizliği o kadar çabuk düzelebilir ve hücre canlılığı devam eder (67).

Bir beyin damarında tıkanma sonrası beyinde bir dizi makroskopik ve mikroskopik değişiklikler meydana gelmektedir. Beyin kan akımının 30 saniye süre ile kesintiye uğraması durumunda beyin metabolizmasında değişimler oluşmaya başlar, yaklaşık bir dakika sonra nöronal fonksiyonlar durur. Beş dakika sonra ise anoksi, serebral infarkt ile sonuçlanacak olaylar zinciri başlar. İlk 24 saat içerisinde beyinde şişme, yumuşama ve akut nöronal nekroz oluşmaya başlar. Beyindeki su miktarı enerji yetersizliği ve ATP kaybı nedeniyle hızla yükselir ve ekstraselüler sıvıda azalma meydana gelir. Bu sitotoksik ödemdir. Sitotoksik ödem inmeyi takip eden 24-72. saatler arasında gelişmektedir. Bu saatler beyin herniasyon riskinin en yüksek olduğu zamanlardır. İkinci günden itibaren polimorf nüveli lökositler olay yerine gelir ve kan-beyin bariyeri bozulur, beyin ödemi gelişir. Bu vazojenik bir ödem olup ilk beş günde maksimuma ulaşır (55, 58). 3-5. günlerde beyaz cevherde reaktif aksonal şişme görülür. 5-7. günlerde nekroz alanı çevresinde makrofajlar görülmeye başlar ve 2-3. haftada infarkt alanında fagositozla görevli lipid yüklü makrofajlar ile gemistositik astrositler yer alır. 3 ay sonra ise nekrotik doku artıkları ile fibriler astrositlerin çevrelediği kistik kavite, infarkt alanının yerini alır (55, 58). Serebral kan akımı 100 gram beyin dokusu için 30-35 ml düzeyine geldiğinde ekstrasellüler hidrojen iyon konsantrasyonunda artma olur (12). Membran yetmezliği için eşik kan akımı değeri 100 gram beyin dokusu için 8 ml'dir. Bu eşik değerinde ATP belirgin azalır. Hücre içinde kalsiyum, hücre dışında ise potasyum artışı olur ve hücrel asidoz gelişir. Böylece serebral nekrozun histopatolojik bulguları geri dönüşümsüz olarak yerleşmektedir (55).

Beyin kan akımındaki azalmanın en fazla olduğu çekirdek (core) bölgesi dakikalar içinde irreversible olarak hasara uğrar. Bu bölgenin çevresinde kollateral damarlar tarafından kan akımı sağlanan ama fonksiyonel olarak iş görmeyen, fakat hala canlılığını ve biyokimyasal bütünlüklerini devam ettiren hücrelerin bulunduğu bölge 'penumbra' olarak adlandırılır (68). Penumbra anatomik bir alan olmayıp iskeminin şiddetine ve süresine bağlı olarak infarktüse doğru ilerlerken dinamik

sürecin yaşandığı bir bölgedir. Eğer reperfüzyon zamanında sağlanırsa bu bölge kurtulabilir (68).

Serebral iskemik dokuda oluşan biyokimyasal kaskadın birçok kademeleri vardır. Yapılan çalışmalarda nöron ölümüne yol açan başlıca dört fazın olduğu bildirilmiştir. Bu fazlarda rol oynayan majör mediatörler; intrasellüler sitozolik kalsiyumun kontrolsüz yükselişi, serbest radikallerin artışı ve asidoz durumunun ortaya çıkışıdır (58, 63).

Nöron ölümüne neden olan fazlar;

1. Eksitoksisite (dakikalar içinde)
2. Periinfarkt depolarizasyonu (dakikalar, saatler içinde)
3. İnflamasyon (saatler, günler içinde)
4. Apoptoz, nekroz (günler içinde)

Glutamat Eksitotoksisitesi: Beyindeki en önemli eksitator nörotransmitter Glutamat'tır (GA). İskemi ile ilgili yapılan birçok deneysel araştırmada, akut fazda dakikalar içinde oluşan bir GA nörotoksisitesinin varlığı gösterilmiştir (58). Beyinde iskemi ve birçok nörodejeneratif hastalıkta GA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu GA eksitotoksisitesi denilen nöronal harabiyete ve nöron ölümüne yol açar (56, 58, 63).

Normal şartlarda GA'nın intrasellüler konsantrasyonu, yüksek olup bunu GA taşıyıcı sisteminin aktivitesi sağlamaktadır. Glutamat ekstrasellüler mesafeden astrositler ve nöronlara GA taşıyıcı sistemle sodyuma bağımlı olarak taşınır. İskemide ise dakikalar içinde ATP azalması ile birlikte oluşan nöronal membran depolarizasyonu GA taşıyıcı sistemini etkileyerek glutamatın ekstrasellüler konsantrasyonunun artmasına yol açtığı bildirilmiştir (63, 69, 70). Ekstrasellüler GA artışı, N-metil D-aspartat (NMDA) ve non-NMDA reseptörlerinin aktivasyonuna yol açar. Eksitotoksisiteden esas sorumlu olan NMDA reseptör aktivasyonudur. Normal şartlarda voltaja bağlı NMDA reseptör kanalı bloke durumdadır. İskemi oluştuğunda ise NMDA reseptör kanalı açılarak nöron içine Na^+ , Cl^- ve su girmesine sebep olur, bu da hücrede şişme meydana gelir. NMDA reseptör aktivasyonunun uzun sürmesi durumunda ise nöron içine kalsiyum girişi başlar ve kalsiyuma bağımlı enzimlerin aktive olmasına yol açarak gecikmiş hücre ölümüne neden olur. Bahsedilen bu mekanizmalardan dolayı GA toksisitesinin iskemik penumbra alanının infarkta dönüşmesinde rolü olduğu gösterilmiştir (63, 71).

Peri-infarktüs depolarizasyonu: Kortikal yayılan depresyon, sağlam beyinde kortikal dokuya doğru ilerleyen, kendiliğinden artan elektrokimyasal dalgadır ve normal kanlanan beyinde hücre ölümüne neden olmamaktadır. Kortikal yayılan depresyon, sürekli hücrel depolarizasyona, nöroelektriksel aktivitenin baskılanmasına, glutamat salınımının artmasına, membran iyon gradiyentinin kaybına neden olduğu bildirilmiştir. Peri-infarktüs depolarizasyonlar, spontan depolarizasyon dalgalarıdır ve fokal inmeyi takiben penumbraya doğru çoğalır. İskemik beyinde tekrarlayan peri-infarktüs depolarizasyonlar artan iskemik hasar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Penumbra da tekrarlayan depolarizasyon, Ca'nın nöronlarda birikmesine neden olarak doku hasarına aracılık eder (72).

İnflamasyon: Son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalar iskemik inme sonucu, saatler içinde inflamatuvar bir reaksiyonun tetiklendiğini ve bu durumun semptomların ortaya çıkışından sonraki günlerde de devam etmekte olduğunu göstermiştir (58, 63).

Lökositler tarafından infiltre edilen iskemik dokuda, mikroglia ve astrositlerden inflamatuvar cevabın önemli bir göstergesi olan tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve interlökin- 1A (İL-1A) gibi sitokinler açığa çıkar. Sitokinlerin endotel hücreleri, lökositler ve plateletlerden adhezyon moleküllerinin salınımını artırdığı ve bunun sonunda iskemik doku harabiyetinin fazlalaştırarak nöron ölümüne neden olurduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda, damar endoteline yapışan lökositler kan akım hızını yavaşlatır Aktive lökositlerden salınımı artan proinflamatuvar sitokinler ve serbest oksijen radikalleri ile proteazlar iskemik doku harabiyetini daha da artırarak nöron ölümüne neden olabilirler (58, 63).

Beyin iskemisi sonrası hücreler ölmektedir. İskemideki hücre ölümlerinin bir kısmından apopitoz sorumludur. Bu mekanizmayı çalıştıran hem hücre dışı hem de hücre içi sinyaller tanımlanmıştır. Apopitozun hücre içi sinyalleri mitokondriyal disfonksiyonla tetiklenir. Hücre dışı sinyaller ise ölü alanda aktive TNF süper aile reseptörlerin çalışması ile gerçekleşir (72, 73). Hafif iskemik hasarlanma, nekrozdan ziyade apopitoz benzeri mekanizma ile hücre ölümüne neden olur. Çünkü iskemik penumbra hafif iskemiye devam ettirip, ATP'yi sakladığı için, apopitoz bu bölgede baskındır. Apopitozu, oksijen serbest radikalleri, ölü reseptör bağlanması, DNA hasarı, proteaz aktivasyonu ve iyonik dengesizlik tetikler (72). (72).

Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres: Serbest oksijen radikalleri, yani reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif nitrojen türleri (RNT), normal hücrel metabolizmanın ürünleridir. Bu türler hem zararlı hem de faydalı olabilirler. Reaktif oksijen türlerinin yararlı etkileri, düşük konsantrasyonlarında ve zararlı etkilere karşı hücrel cevap sonucu oluşmaktadır (74).

Serbest radikaller, normal şartlarda tüm aerobik hücrelerde küçük miktarlarda üretilmektedir (58). Reaktif oksijen türlerinin zararlı etkileri ise yüksek konsantrasyonlarda oluşmaktadır. Lipitler ve membranları, proteinleri ve nükleik asitleri içeren hücre yapısına zarar vermektedir. Serbest radikallerin zararlı etkileri, oksidatif strese neden olmaktadır. Bir yandan ROT/RNT'de aşırı üretim, diğer yandan enzimatik ve non-enzimatik antioksidan sistemlerdeki bozukluk buna neden olmaktadır (74, 75).

Oksidatif stres, oksijeni kullanan metabolik reaksiyonlardan ve canlı organizmada denge halindeki prooksidan/antioksidan sistemin bozulmasından kaynaklanmaktadır. Mitokondriyal elektron transportu, norepinefrin, dopamin gibi bazı nörotransmitterlerin otooksidasyonu, hipoksi ve iskemiye başlatan olaylar, oksidan oluşumunu ve bunu takiben doku hasarını tetiklemektedir. Oksidatif stres temel olarak süperoksit ve nitrik oksit üretimine dayanmaktadır (76).

İskemik dokunun reperfüzyonu iske mi sırasında meydana gelen bazı süreçleri geri çevirirken, yeniden oksijen sağlanması ile birlikte serbest radikal oluşumunu aşırı derecede artırarak kan-beyin bariyerini zedeleyip ödeme neden olur. Oluşan ödem fokal serebral kan akımını bozarak lökositler için kemotaktik etki gösterir. İskemik dokuda oluşan oksidatif stresin diğer bir kaynağında aktive olan lökositlerdir. İskemik beyinde hem parenkimde hem de vasküler endotelde serbest radikaller açığa çıkar (68).

Nitrik oksit (NO) vazodilatör ve hücre içi sinyal iletiminde etkili bir moleküldür. Kan basıncı ve vasküler tonus düzenlenmesi, trombosit adezyon ve agregasyonunun inhibe edilmesi, permeabilite ve sinaptik transmisyon gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonları mevcuttur. Bir nörotransmitter olarak da değerlendirilir (64). Serebral iskeminin ilk saatlerinde fizyolojik sınırlarda salınımı kan akımını artırarak infarkt alanını sınırlar. Yüksek oranda NO salınımı ise mitokondriyal solunumu

inhibe eder, glikolizi baskılar ve hücre içi glutasyon düzeyini azaltarak sitotoksositeye neden olur. Mitokondriyal DNA'nın sentez ve yapısını bozar (71).

1.1.2. Paraoksonaz

Glikoprotein yapıda, kalsiyum bağımlı bir ester hidrolaz olan paraoksonaz (PON), hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip bir enzimdir. İlk olarak 1946 yılında Abraham Mazur tarafından keşfedilen enzimdir (77, 78). Sonraki yıllarda insan serum paraoksonazı (PON1) olarak tanımlanmış olup son derece zehirli organofosfat tarım ilacı parationun toksik metaboliti paraoksonu (organofosfat substratı) hidroliz edebilmesinden dolayı bu ismi almıştır. Enzim, paration dışında diizopropil florofosfat gibi organik fosforlu insektisitlerle aynı kimyasal gruptan olan sarin, tabun gibi sinir gazlarının, çeşitli karbamatların, birçok aromatik karboksilik asit esterlerinin hidrolizini de katalize etmektedir ((79, 80).

İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda, q21.3 ve q22.1 arasında yerleşmiş üç adet PON geni bulunmaktadır (81). PON1, PON2 ve PON3 genlerinin proteinleri, aminoasit dizilimleri bakımından farklılık gösterir. PON1, PON2 ve PON3 genlerinin nükleotid seviyesinde benzerlikleri %81-90 iken aminoasit seviyesindeki benzerlikleri %79-90'dır. PON1'de 106. kodonda (lizin) bulunurken, PON2 ve PON3'te lizin bulunmamaktadır. Bu proteinlerin dokulardaki dağılımları birbirinden farklıdır. İmmünohistokimyasal yöntemle, PON1 ve PON3'ün karaciğer ve plazmada, PON2'nin ise; karaciğer, beyin, böbrek, kalp, aortik düz kas hücreleri ve testis endotel tabakasında bulunduğu gösterilmiştir (82).

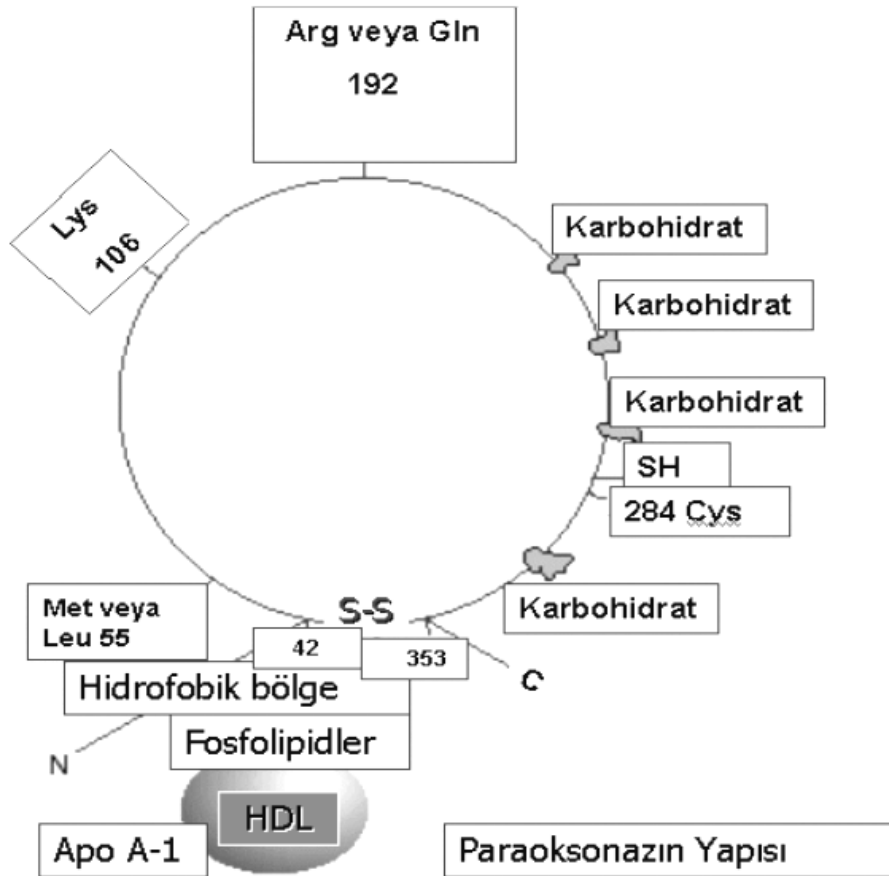
Önceleri organofosfat bileşiklerini hidroliz etme özelliği nedeni ile toksikoloji alanında çalışılmış, son yıllarda ise antioksidan etkileri nedeni ile KAH riskinden korunulabileceği düşünülerek güncellik kazanmıştır.

1.1.2.1. Kimyasal yapısı

Paraoksonaz 1'in, molekül ağırlığı 43 kDa olan 354 amino asitli bir glikoproteindir. Her molekül toplam ağırlığın % 15.8'ini oluşturan üç karbohidrat zinciri içerir. İzoelektrik noktası 5.1'dir. PON'un protein kısmında 354 amino asit içinde substrat tanınması ve bağlanması için gerekli olan serbest sisteinlerin yalnız üç tane sistein rezidüsü vardır. Yapısında bulunan üç sistein amino asidinden 284'teki serbest iken, diğer ikisi olan 42-352 arasında tek disülfid bağı bulunur. Uç kısımlarda

bulunan sisteinler disülfid bağıni oluştururken, diğer pozisyondaki sistein, esteraz aktif merkezinin anahtar bileşeni olmasını sağlamıştır. (Şekil 3) (83).

Paraoksonaz 1'in ince yapısı 4 adet zincirden oluşmuş 6 adet β -kırmalı yapıdan meydana gelmiştir (Şekil 4). Enzim 42. ve 353. sistein rezidüleri arasındaki disülfid köprüsü ile sonlanarak üç boyutlu yapısını kazanır. N terminal ve C terminal uçlarının bu şekilde kovalent bağlanması b-kırmalı yapıli enzimlerde nadir görülür (84).



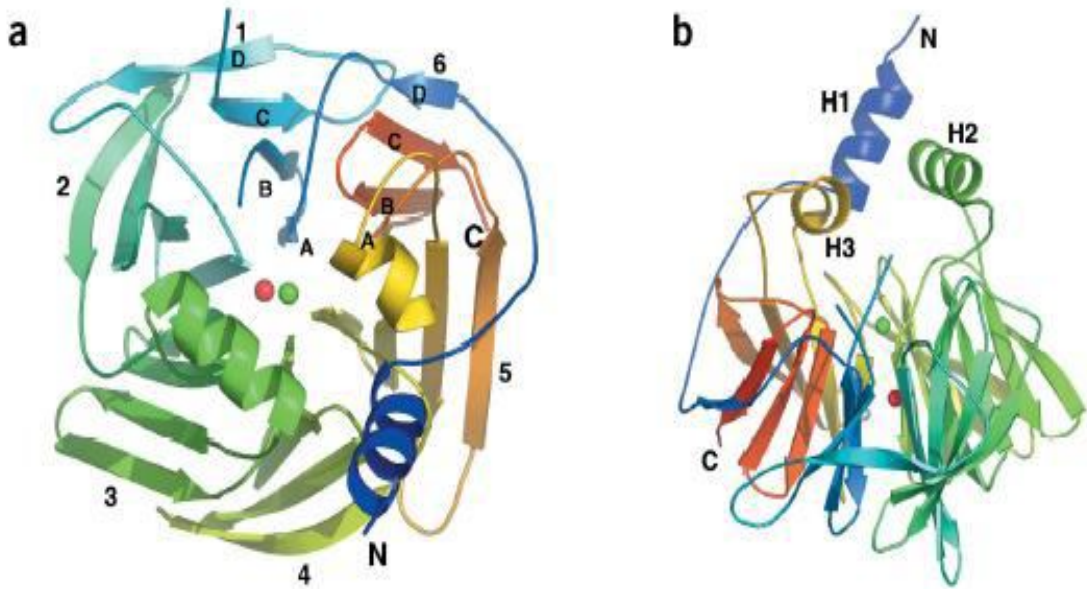
Şekil 3. İnsan Serum Paraoksonaz (PON 1) Enziminin Yapısı (78)

Üç boyutlu yapıda; β -kırmalı tabakaların merkezinde 7.4Å aralıklı iki adet Ca^{+2} iyonu bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesi yapısal özellikli olup yapıdan uzaklaştırılması dönüşümsüz denatürasyona neden olmaktadır (85). Diğerisi ise katalitik etkinlikte rol oynar. Bu kalsiyum iyonu 2.2-2.5Å uzaklıkta 5 adet 6 aminoasit rezidüsü (Asn224, Asn270, Asn168, Asp269 ve Glu53) ile etkileşim halindedir. Aynı kalsiyum iyonu bir su molekülü ve fosfat iyonunun oksijeni ile etkileşmektedir. PON1'in yapısı 6 adet β -kırmalı tabaka ile merkezdeki Ca^{+2} iyonları

açısından diisopropilfluorofosfataz (DFPase) enzimi ile benzerlik göstermektedir. Bu iki enzimin aminoasit dizilerinde belirgin bir benzerlik yoktur (86, 87).

Paraoksonaz 1'in ince yapısı 4 adet zincirden oluşmuş 6 adet β -kırmalı yapıdan meydana gelmiştir (Şekil 4). Enzim 42. ve 353. sistein rezidüleri arasındaki disülfid köprüsü ile sonlanarak üç boyutlu yapısını kazanır. N terminal ve C terminal uçlarının bu şekilde kovalent bağlanması b-kırmalı yapıları enzimlerde nadir görülür (84). Üç boyutlu yapıda; β -kırmalı tabakaların merkezinde 7.4Å aralıklı iki adet Ca^{+2} iyonu bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesi yapısal özellikli olup yapıdan uzaklaştırılması dönüşümsüz denatürasyona neden olmaktadır. Diğer ise katalitik etkinlikte rol oynar. Bu kalsiyum iyonu 2.2-2.5Å uzaklıkta 5 adet 6 aminoasit rezidüsü (Asn224, Asn270, Asn168, Asp269 ve Glu53) ile etkileşim halindedir. Aynı kalsiyum iyonu bir su molekülü ve fosfat iyonunun oksijeni ile etkileşmektedir. PON1'in yapısı 6 adet β -kırmalı tabaka ile merkezdeki Ca^{+2} iyonları açısından diisopropilfluorofosfataz (DFPase) enzimi ile benzerlik göstermektedir. Bu iki enzimin aminoasit dizilerinde belirgin bir benzerlik yoktur (85-87).

Paraoksonaz 1'in aktif bölgesinde diğer β -kırmalı yapılardan farklı olarak hidrofobik heliks (H2 ve H3) yapıları vardır (Şekil 4).



Şekil 4. Paraoksonaz enziminin üç boyutlu görünümü. (a) β -kırmalı tabakalar ve (b) hidrofobik bölgelerin β -kırmalı tabakalara göre durumu (78).

Bu yapılar aynı zamanda sonlanma noktaları olup, aktif bölgenin korunması ve enzimin HDL'ye bağlanması gibi kritik rollere sahiptir. PON1 sentezlendiğinde

monomerik yapı şeklindedir. Enzim, HDL“ye bağlanamadığı zaman oligomerizasyon gerçekleştiği belirlenmiştir. Bu olay in vitro deterjanlı ortamda H2 ve H3 heliksleri ile deterjan misellerine bağlanarak gerçekleşir (88).

Paraoksonaz 1'in üzerinde 4 tane potansiyel N-glikozillenme bölgesi vardır. İki tanesi (Asn 227 ve Asn 270) β -kırmalı tabakaların merkezinde, diğer ikisi ise yüzeye bakan bölgede (Asn 253 ve Asn 324) yer almaktadır. PON1 memeli hücrelerinde ekspre edildikten sonra bu noktlardan glikozillendiği gözlenmiştir (82). PON ailesinin hidrolitik aktivitesi için, glikolizasyonun aktiviteyi önemli ölçüde etkilemediği saptanmıştır (89, 90). Ancak enzimin yapısında bulunan bu karbohidrat molekülleri spesifik olmayan hücre membranlarına bağlanmada veya kararlılığı ve çözünürlüğü arttırmada etkili olabileceği açıktır (91-93).

1.1.2.2. Paraoksonaz fonksiyonu

Paraoksonaz 1'in bilinen en iyi fonksiyonu, organofosfat nörotoksinleri, aromatik karboksilik asit esterlerini ve insektisidleri hidroliz etme yolu ile oluşan koruyuculuk yeteneğidir. Toksik organik molekülleri hidroliz etmesi, PON1'in tanımlanan ilk fizyolojik fonksiyonudur (94).

Paraoksonaz 1'in tespit edilen ikinci biyolojik fonksiyonu antioksidan aktiviteye sahip olma özelliğidir. Serum PON1 plazmada HDL ile birlikte bulunur ve plazma lipoproteinlerinin oksidasyonunu önlemede rol oynamaktadır. Peroksidasyona uğramış olan lipidler bu enzim tarafından metabolize edildiğinden, lipid peroksitlerinin hem HDL'de hem de LDL'de birikimi önlenir. Bu özelliği nedeniyle, HDL'nin LDL'yi oksidasyona karşı koruyucu etkisinden PON1 sorumludur ve bu açıdan A ve E vitaminlerinden daha etkilidir (95, 96).

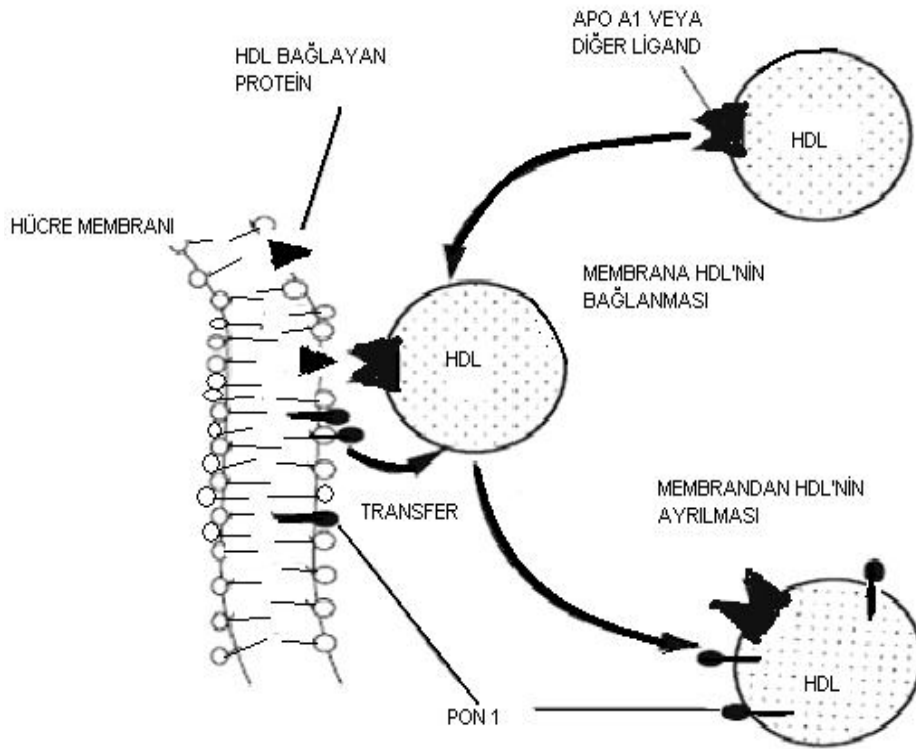
Paraoksonaz 1, lipid peroksitlerin yanı sıra hidrojen peroksit üzerine de etkilidir. Paraoksonaz 1'in okside LDL'deki kolesteril linoleat hidroperoksitlerini ve hidroksitleri indirgemesi nedeni ile peroksidaz benzeri aktivitesi olduğu düşünülmektedir. Bunun yanısıra, bakteriyel endotoksinlere karşı koruma özelliğinin lipopolisakkarid inaktivasyonu yolu ile sağladığı gösterilmiştir (97).

Oksidatif stres altında lipoproteinler ile birlikte hücrenin yapısındaki lipidler de peroksidasyona uğramaktadır. Paraoksonaz, lipid peroksitlerinin aterojenik etkilerini nötralize ederek hücre membranını koruyucu etki gösterir. LDL oksidasyonu esnasında oluşan okside fosfolipidlerden okside kolesterol esterleri,

lizofosfatidilkolinler PON enzimidaki serbest sülfidril grubu ile etkileşime girerek enzimin inaktive olmasını sağlar (98, 99).

1.1.2.3. Paraoksonazın sentez ve sekresyon

Karaciğerde sentezlenen ve dolaşıma verilen PON1'in HDL yapısında yer aldığı bilinmektedir. Paraoksonaz 1, hidrofobik N-terminal bölgesi aracılığıyla HDL lipidlerine kolayca bağlanabilmektedir. Paraoksonaz 1'i bağlayan HDL alt birimleri, apolipoprotein AI (Apo AI) ve Apo J (klusterin) proteinlerini de içerdiğinden, Apo AI ve Apo J'nin bağlanmada rol oynayabileceği düşünülmektedir. (Şekil-5) (100, 101).



Şekil 5. Hücre membranında bulunan PON1'in HDL'ye transferi (94)

1.1.2.4. Paraoksonaz aktivitesine beslenme ve çevresel faktörlerin etkisi

Çevresel ve nütrisyonel faktörler Paraoksonaz 1 aktivitesini etkilemektedir. Yüksek serum kolesterol düzeyi, aterojenik diyet ve insülin rezistansının PON1 aktivitesini azalttığı görülmüştür (102103). Organofosfatlara akut maruziyet durumlarında da PON1 aktivitesi azalmakta olduğu tespit edilmesine rağmen, Organofosfatlara veya diğer toksinlere kronik olarak mesleki veya çevresel düşük dozlardaki maruziyetin PON1 aktivitesini etkileyip etkilemediği henüz kesinlik kazanmamıştır (104).

Yapılan bir çalışmada fazla miktarda diyetle alınan C ve E vitamininin miktarına bağlı olarak PON1 aktivitesini azalttığı bildirilmiştir(105).

Sigaranın kullanım süresi ve miktarına bağlı olarak PON1 aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Kullanılmış yağdan zengin diyetin tokluk serum PON1/ARE aktivitesini azalttığı, kullanılmamış yağ içeren diyetin ise tersi yönde etki yaptığı görülmüştür. Antilipid ilaçlarında PON1 aktivitesini düşürücü etki yaptığı tespit edilmiştir (106).

1.1.2.5. Genetik Polimorfizm

Paraoksonaz 1 geninde 55. ve 192. pozisyonlarda aminoasitlerin değişimi ile ortaya çıkan iki önemli genetik polimorfizm olduğu epidemiyolojik ve moleküler çalışmalarda gösterilmiştir. Paraoksonaz 1 geninin 192. pozisyonundaki glutamin aminoasiti (Q) yerine arginin aminoasitinin (R) geçmesiyle birinci polimorfizm (Q192R); aynı şekilde 55. pozisyonundaki lösin aminoasiti (L) yerine metionin (M) geçmesiyle ikinci polimorfizm (L55M) oluşur.

Bu polimorfizmler sonucunda paraoksonaz enziminin aktivitesinde farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Mackness ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da bu durum gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda QQ genotipi en düşük, QR genotip orta derecede, RR tipi ise en yüksek derecede enzim aktivitesi göstermiştir. Aynı şekilde MM homozigot genotipi ML ve LL gentipleryle karşılaştırıldığında da daha düşük enzim aktivitesi olduğu gösterilmiştir. En düşük enzim aktivitesi QQ ve MM genotipinde görülmüştür (107).

En yaygın olanı homozigot (QQ), ikincisi heterozigot (QR) ve en az olanı homozigot (RR)'dir. R allelin kodladığı proteinin paraokson hidroliz aktivitesi Q allele göre sekiz kat daha yüksektir. Bu genetik polimorfizmin serum protein

konsantrasyonunu da etkilediği belirtilmektedir. Homozigot RR bireyler homozigot QQ bireylere göre daha yüksek enzim konsantrasyonuna sahiptir. Polimorfizm aril esteraz (ARE) aktivitesini etkilemez. Bu nedenle ARE aktivitesi PON1 aktivitesindeki değişikliklerden bağımsız olarak asıl protein konsantrasyonunun göstergesi olarak kabul edilebilir (106).

Bu iki pozisyondaki polimorfizmlere ek olarak PON1 promotor alanında rapor edilen beş polimorfizm daha bildirilmiştir. Bireyler ve toplumlar arasında genetik polimorfizmlerden dolayı PON1 aktivitesi 10-40 kat kadar farklılık göstermektedir (108, 109).

1.1.2.6. Çeşitli hastalıklarda paraoksonaz

Düşük dansiteli lipoprotein oksidasyonunu önleyerek antioksidan etki gösterdiği tespit edilen PON enziminin, patogeneğinde oksidatif stres olan bir çok hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Yüksek dansiteli lipoprotein yapısında fosfolipidlere bağlı olarak bulunan PON1 enziminin ateroskleroza LDL'i oksidasyondan koruyarak önlediği kesin olarak ortaya konmuştur (110).

Patogeneğinde ateroskleroz olan koroner arter hastalığında paraoksonaz enzim aktivitesinin düşük olduğu gösterilmiştir. Son yıllardaki çalışmalara göre farklı PON1 genotiplerinin ateroskleroza önlemedeki rolleri hala tartışmalı olmakla birlikte QQ düşük aktivite genotipine sahip bireylerin ateroskleroz riskinin daha yüksek olduğu görüşü giderek daha hakim olmaktadır (110, 111).

Familyal hiperkolesterolemili ve insülin bağımlı diabetes mellituslu hasta gruplarında genetik değişiklikten bağımsız olarak, sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük serum PON1 aktivitesi saptanmıştır (112).

Sağlıklı bireylerle karşılaştırılan, İnsülin bağımsız diabetes mellituslu hastalarda serum PON1 aktivitesinin belirgin şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir. Diabetik vasküler komplikasyonların gelişimine, azalmış PON1 aktivitesi zemin hazırlamaktadır (113).

Üremik ve böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda artmış lipoprotein oksidasyonuna bağlı olarak ateroskleroz riski artmaktadır. Bu hastalarda PON1 enzim aktivitesi sağlıklı bireylere göre daha düşük bulunmuştur (114).

Eretil disfonksiyonu olan hastalarda antiaterojenik etki gösteren paraoksonazın azalmasına bağlı damar yapısının bozulması ve buna bağlı olarak

erektil disfonksiyon gelişimine neden olabileceği düşünülmüş ve paraoksonaz enzim aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (115).

Yüksek dansteli lipoprotein kolesterolün yokluguna bağı olarak lipid metabolizma bozukluğu olarak ortaya çıkan Fish-eye ve Tangier hastalığı olan olgularda serum PON1 aktivitesi çok düşük veya dolaşımında hiç saptanamayacak düzeyde tespit edilmiştir (116, 117).

Diabet, hiperkolesterolemi ve kardiovasküler hastalığı olan hastalar Serum PON1 aktivitesinin azalmasına bağı olarak artmış bir oksidatif stres altındadır (112, 118).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hastaların seçimi

Çalışma için lokal etik kurul onayı alındı. İskemik SVH tahısı konulmuş ve akut atakla Fırat Üniversitesi Hastanesi Acil Servis'e başvuran 50 hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı. Hastalar ve kontrol grubu bilgilendirilerek bilgilendirilmiş gönüllü olur formları imzalatıldı. Alınan örnekler genetik laboratuvarında çalışıldı.

Çalışmaya alınan hastaların adı soyadı, yaşı, cinsiyeti, risk faktörleri ve eşlik eden hastalıkları kaydedildi. Kontrol grubu seçiminde bireylerin benzer yaş ve cinsiyette olmasına özellikle dikkat edildi.

2.2. Örneklerin alınması, saklanması ve analizlere hazırlanması

Kanlar hastaların antekübital venden daha önceden hazırlanmış EDTA'lı (Etilenediaminetetraasetik asit) tüplere 2 cc olarak alındı. Alınan kanlar, DNA saflaştırması yapılmaya kadar ortalama olarak 1 hafta -20 C°'de bekletildi. İşlem için birkaç defa alt-üst edilerek homojen hale getirilip sekizerli gruplar oluşturularak çalışıldı.

2.3. Kimyasallar maddeler, sarf malzemeleri ve cihazlar

- Mikrosantrifüj (Ole Dich Instrumentmakers APS, type 157. MP, Germany ve Eppendorf microcentrifuge type 5415C, Germany),
- Elektronik hassas terazi (Shimadzu Corporation Libror AEG-320, Japan),
- pH metre (Hanna Instruments HI8521 pHmeter, Italy),
- UV/visible spektrofotometre (LKB Biochrom Ultraspec Plus 4054 UV/visible spectrophotometer, Cambridge, England),
- Hız ayarlı vorteks (Labinco L46, The Netherlands),
- Su banyosu (Kötterman labortechnik type 3643, Germany),
- Elektroforez aparatı 1200V-500mA E815 (Belgium),
- Electrophoresis box (Consort N. V. Parklaan 36 B-2300 Turnhout, Belgium),
- Eppendorf Mastercycler gradient (Netheler Mlnz GmbH, 22331 Hamburg, Germany),
- UV lambası ve ilgili okuma, kaydetme, fotoğraflama ünitesi (TCP-20-M, Vilber Lourmat, Cedex, France),

- Amonyum asetat,
- Amonyum klorür,
- Potasyum hidrojen karbonat,
- Sodyum dodesil sülfat (SDS),
- Isopropanol,
- %70'lik etanol, borik asit,
- EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid),
- Bromphenol blue,
- Xylene cyanole,
- Ficoll,
- Agaroz, yüksek rezolüsyonlu agaroz,
- Ethidium bromide,
- TRIS baz,
- Potasyum asetat, magnesium asetat, TRIS-asetat,
- DTT (dithiotreitol),
- Deoksinükleotid trifosfat seti (dATP, dGTP, dCTP, dTTP) (MBI Fermentas, Vilnius, Lithuania),
- Taq DNA polimeraz (MBI Fermentas, Vilnius, Lithuania),
- Magnezyum Klorür, 100 bç (Baz çifti) DNA ve 50-1000 bç DNA step marker'leri (MBI Fermentas, Vilnius, Lithuania).

2.4. Kandan DNA izolasyonu

Deoksiribonükleik asit saflaştırılması Promega firmasından alınan ticari “Wizard Genomic DNA Purification Kit'i” ile gerçekleştirildi (Kat. No: A1125, Madison, WI, USA). Bu kit 300 µL kandan DNA izolasyonu için dizayn edilmiştir. Çalışma esnasında kitin genel kurallarına uymak koşuluyla bazı modifikasyonlar yapıldı. Gerçekleştirilen deney aşamaları aşağıda sıralandığı gibidir:

- 1.5 ml lik tüplere 900 µL “cell lysis” (hücre parçalama) solusyonu konuldu.
- Alt-üst edilmiş kandan 300 µL alınarak hücre parçalama solusyununun üzerine ilave edildi, 5-6 defa alt-üst edildi, 10 dakika oda ısısında bekletildi.
- 15.000 x g de 20 saniye oda ısısında santrifüjlendi.

- Alttaki beyaz kısma zarar vermeden mümkün olduğu ölçüde fazla süpernatant uzaklaştırıldı ve atıldı. Altta hücrelerin üzerinde yaklaşık olarak 10-20 µL sıvı bırakıldı.
- Hücre parçalama solusyonundan 300 µL alınarak çok hafifçe vortekslenmiş hücre çöküntüsünün üzerine eklendi ve 5-6 kez alt-üst edildi. Beyaz hücrelerin arasında hala bazı kırmızı hücreler görülüyorsa bu durumda tekrar hücre parçalama solusyonu eklenerek yukarıdaki deneyler tekrarlandı.
- Beyaz hücreler şiddetle vortekslenerek iyice karışması sağlandı.
- Vortekslenmiş hücrelerin üzerine 350 µL “Nuclei lysis” (çekirdek parçalama) solusyonu eklendi. Beyaz hücrelerin parçalanması için solusyon 5-6 kez pastör pipeti ile pipetlendi ve bırakıldı. Solusyon viskoz bir yapı kazandı. Karıştırıldıktan sonra hala hücre kümeleri görünüyorsa 37°C’de inkübe edildi ve kümelerin bozulması beklendi. Kümeler 1 saat sonra hala varsa 100 µL çekirdek parçalama solusyonu eklenerek inkübasyon tekrarlandı.
- Oda ısısına getirilmiş Nükleer lizatın üzerine 120 µL “protein precipitation” (protein çöktürme) solusyonu eklendi. 10-20 saniye şiddetle vortekslenildikten sonra küçük, değişik kahverengi tonlarında protein kümeleri görüldü. Numuneler tam oda ısısına gelmeden protein çöktürme solusyonu eklendiğinde yeterli bir protein çöküntüsü elde edilemeyeceğinden hareketle iyi bir çöktürme için bu ayrıntıya dikkat edildi.
- Oda sıcaklığında 15.000 xg’de 3 dakika santifüjlendi. Eppendorf tüpün dibinde koyu kahverengi bir protein çöküntüsü görüldü.
- Süpernatant 300 µL izopropanol içeren 1.5 ml’lik santifüj tüpüne transfer edildi.
- Sürekli alt-üst edilerek ve ters çevrilerek karıştırıldı. Beyaz iplik görünümündeki DNA, görülebilen bir kitle oluncaya kadar bu çevirme işlemine devam edildi. Bazı numunelerde görülebilen kümeler oluşurken diğer bazılarında çok küçük miktarda iplikçik görüldü.
- 1 dakika oda sıcaklığında 15.000 x g’de santrifüjlendi. DNA, örnekteki lökosit miktarının az veya fazla olmasına göre miktarı değişebilen beyaz bir çöküntü olarak görüldü.

- Süpernatant dökülerek dipte kalan DNA'nın üzerine 300 µL oda sıcaklığındaki %70'lik etanol eklendi. Alt-üst yapılarak DNA pelleti ve tüpün kenarları yıkandı. Yukarıdaki santrifüjleme işlemi tekrarlandı.
- Etanol dikkatlice aspire edildi. Bu aşamada DNA çok gevşektir. Yanlışlıkla pipetlenebileceğinden dikkatli olmak gerekir. Tüpler temiz kurutma kağıtlarının üzerine ağızları alta gelecek şekilde yerleştirildi, böylece fazla etanol alınmış oldu. Sonra 5-10 dakika normal havada kurumaya bırakıldı.
- Kurumuş tüpe 100 µL DNA rehidratasyon solusyonu eklendi. DNA'yı rehidre etmek için 65°C'de 1 saat inkübe edildi. Tüp ara ara çalkalandı.
- DNA 0.5 mL'lik eppendorf tüplere aktarılarak -20°C'de saklandı.

Bu işlemler bittikten sonra eppendorf tüplerde bulunan DNA'nın tahmini miktarını hesaplamak için şu işlem gerçekleştirildi: UV/visible spektrofotometre 260 ve 280nm'de çift dalga boyu aralığında okuma yapacak şekilde ayarlandı. DNA örneğinden 4 µL alınarak mikro küvette bulunan 746 µL saf suyun üzerine konuldu ve alt-üst yapıldı. Okuma gerçekleştirildi. Daha sonra $ng/\mu l \text{ DNA} = A_{260} \times \text{dilüsyon faktörü} \times 50$ formülünden hareketle örneklerdeki DNA'nın yaklaşık miktarı hesaplandı.

2.5. Oligonükleotidler (Primerler)

Çalışmada kullanılacak olan primer (Oligonükleotid) Biobasic firmasına (BioBasic, Ontario, Canada) sentezletti. polimeraz zincir reaksiyonu deneylerinde kullanılacak olan oligonükleotidler, insan DNA'sı üzerindeki ilgili gen bölgesinin amplifikasyonunu gerçekleştirmek için kullanıldı. Satın alınan primerin nükleotid sekansı Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. Paraoksonaz 1 genine ait primer dizileri

PON 192 gen bölgesi için kullanılan primer dizileri
5'-TAT TGT TGC TGT GGG ACC TGA G-3';
5'-CAC GCT AAA CCC AAA TAC ATC TC-3'.
PON 55 gen bölgesi için kullanılan primer dizileri
5'-GAA GAG TGA TGT ATA GCC CCA G-3'
5'-TTT AAT CCA GAG CTA ATG AAA GCC -3'

2.6. Polimeraz zincir reaksiyonu ile PON1 192 gen polimorfizmlerinin saptanması

Genomik DNA örneklerinde PON1 192 lokusuna ait alleller PCR ile çoğaltıldı. DNA örneklerinin her birinin amplifikasyonu için toplam 25 µl'lik PCR karışımı hazırlandı. Bu PCR karışımı 100-200 ng DNA, her bir primerden 0. 5µl, 0. 2mM dNTP, 1. 5mM MgCl₂ ve 1. 0 U Taq DNA Polimeraz olacak şekilde hazırlandı. Amplifikasyon reaksiyonları Mini Thermal Cycler'da aşağıda belirtilen şekilde gerçekleştirildi.

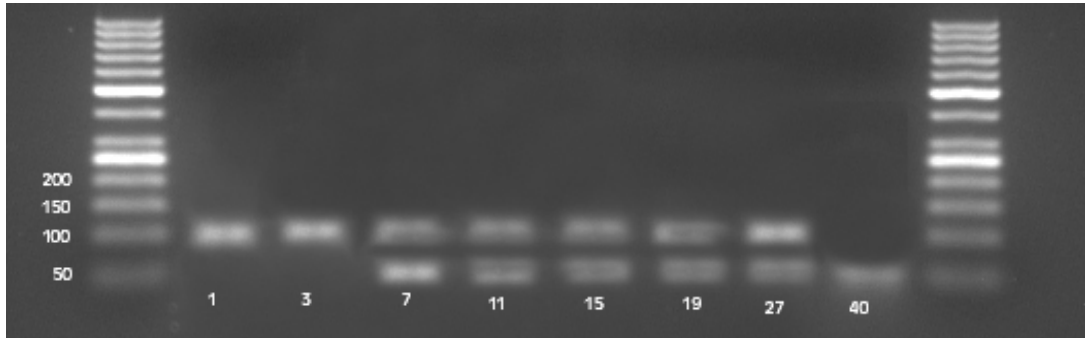
PON1 192 polimorfimine ait amplifikasyon koşulu:

94⁰C de 5 dakika başlangıç denatürasyonu,

95⁰C de 1 dakika denatürasyon,

60⁰C de 1 dakika bağlanma

72⁰C de 1 dakika uzama olmak üzere 35 döngüden oluşan bir PCR programı kullanıldı. polimeraz zincir reaksiyonu ürünleri Alw1 restriksiyon endonükleaz ile kesilmiş ve %2'lik agaroz jel elektroforezine tabi tutulmuştur. DNA fragmanları etilendiyum bromid ile boyandıktan sonra UV altında görüntülenip genotipleme yapılmıştır. Şekil 6'de görüldüğü gibi A alleli 99 bç, B alleli 69 ve 30 bç de bant vermektedir.



Şekil 6. Paraoksonaz PON1 192 polimorfizmine ait Alw1 enzimi ile kesilen PCR ürünlerinin agaroz jel elektroforez görüntüsü. 1 ve 3. birey QQ genotipi, 7, 11, 15, 19, 27. birey QR ve 40. birey RR genotipi. Q alleli 99 bç, R alleli 69 ve 30 bç. M: 50-1000 bç DNA boyut markırı.

2.7. PCR ile PON1 55 gen polimorfizmlerinin saptanması

Bireylere ait genomik DNA örneklerinde PON1 55 lokusuna ait alleller PCR ile çoğaltıldı. PCR karışımı 100-200 ng DNA, herbir primerden 0.5 µl, 0.1 mM dNTP, 1.5 mM MgCl₂ ve 1.0 U Taq DNA Polimeraz olacak şekilde hazırlandı.

Amplifikasyon reaksiyonları Mini Thermal Cycler'da aşağıda belirtilen şekilde gerçekleştirildi.

PON1 55 polimorfimine ait amplifikasyon koşulu:

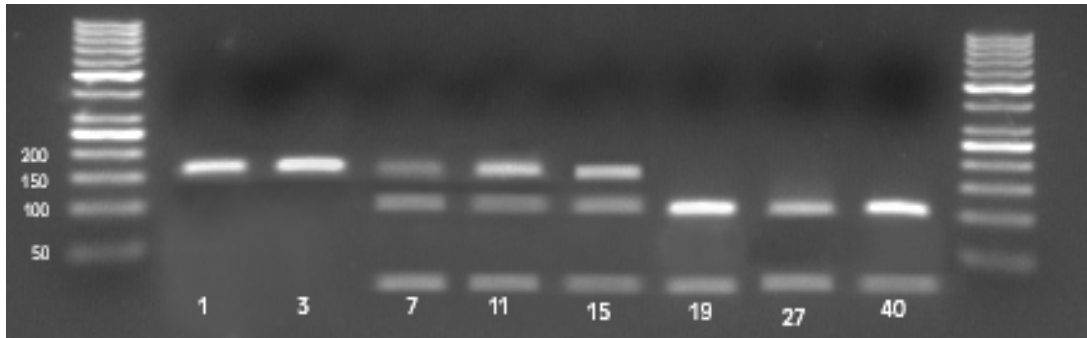
94°C de 2 dakika başlangıç denatürasyonu,

94°C de 1 dakika denatürasyon,

60°C de 1 dakika bağlanma

72°C de 1 dakika uzama olmak üzere 35 döngüden oluşan bir PCR programı kullanıldı.

Polimeraz zincirleme reaksiyonu ile çoğaltılan PON1 55 lokusuna ait fragman Hsp192II restriksiyon endonükleaz ile kesilmiş ve daha sonra %2'lik agaroz jel elektroforezine tabi tutulmuştur. DNA fragmanları etidyum bromid ile boyandıktan sonra UV altında görüntülenip ve genotipleme yapılmıştır. Şekil 7'de görüldüğü gibi L aleli 170 bç, M alleli 126 ve 44 bç'de bant vermektedir.



Şekil 7. Paraoksonaz PON1 55 polimorfizmine ait Hsp92II enzimi ile kesilen PCR ürünlerinin agaroz jel elektroforez görüntüsü. 1. ve 3. birey LL genotipi, 7, 11, 15. birey LM ve 19, 27, 40. birey MM genotipi. L aleli 170 bç, M alleli 170 ve 126 bç. M: 126 bç DNA boyut markırı.

2.8. İstatistiksel analizler

Genetik dağılımın Hardy-Weinberg dengesine uyumu χ^2 goodness-of-fit testi ile analiz edildi. Hastalar ve kontroller arasındaki genotipik dağılımların farklılıkları Ki-kare testi ile değerlendirildi. P değerinin <0.05 olması istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi. Bütün istatistiksel testler "SPSS" for Windows computing program, Version 15.0" ile gerçekleştirildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya 55 SVH'lı hasta ve 50 kontrol grubu alındı. Hastaların ortalama yaşı $69,57 \pm 12,29$ (min:46-maks:97) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Vakaların demografik özellikler

	SVH	Kontrol
N	55	50
Yaş	$69,57 \pm 12,29$	59.76 ± 11.13
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	31/24	32/18

Çalışmamıza alınan hastaların risk faktörlerin dağılımı incelendiğinde 6'sında (%10.9) geçirilmiş SVH öyküsü mevcutken, 31'inde (%56.4) sigara, 16'sında (%29.1) alkol kullanım öyküsü mevcuttu. Hastaların 16'sı (%29.1) DM, 45'i (%81.8) HT, 26'sı (%47.3) iskemik kalp hastalığı, 22'si (%40.0) hiperlipidemi, 24'ünde (%43.6) EKG'sinde atrial fibrilasyon mevcuttu. Kontrol grubu arasındaki risk faktörleri dağılımı tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Risk faktörlerinin dağılımı

	SVH (n (%))	Kontrol (n (%))
Geçirilmiş SVH	6 (10.9)	0 (0.0)
DM	16 (29.1)	8 (16.0)
HT	45 (81.8)	9 (18.0)
İKH	26 (47.3)	10 (20.0)
Hiperlipidemi	22 (40.0)	0 (0.0)
Sigara	31 (56.4)	29 (58.0)
Alkol	16 (29.1)	9 (18.0)
Atrial fibrilasyon	24 (43.6)	1 (2.0)

SVH:Serebrovasküler hastalık, DM:Diabetes Mellitus, İKH:İskemik kalp hastalığı, HT:Hipertansiyon.

Çalışmamız sonucunda PON1 geni Q192R polimorfizminin genotip dağılımı elde edilmiştir. Bizim sonuçlarımıza göre hasta grubunda QQ genotipi 26 (%47.3) en yoğun olup, onu QR genotipi 23 (%41.8) takip etmekteydi. RR genotipi ise 6 (%10.9) hastada görülmüştür. Kontrol grubunda ise QQ genotipi 38 (%76.0) ve QR genotipi 12 (%24) hastada görülmüştür. RR genotipi ise hiçbir hastada

görülmemiştir. Çalışmamamıza dâhil edilen İskemik SVH'lı hastaların ve kontrol grubunun Q192R genotip dağılımları sayı ve yüzde olarak tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4. PON1 geni Q192R polimorfizminin genotip dağılımı

	n	QQ (n (%))	QR (n (%))	RR (n (%))
İskemik SVH Hasta	55	26 (47.3)	23 (41.8)	6 (10.9)
Kontrol	50	38 (76.0)	12 (24.0)	0 (0)
P değeri.	P= 0.05			

Paraoksonaz 1 geni L55M polimorfizmi için yaptığımız çalışmada LL genotipi 30 (%54.5), LM genotipi 22 (%40.0) ve MM genotipi 3 (%5.5) hastada görüldü. Kontrol grubunda LL genotipi 32 (%64.0), LM genotipi 18 (%36.0) görülürken MM genotipi hiçbir hastada görülmemiştir. Çalışmamızda PON1 geni L55M polimorfizmi için elde edilen LL, LM ve MM genotiplerinin sayı ve yüzdeleri dağılımları tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. PON1 geni L55M polimorfizminin genotip dağılımı

	n	LL (n (%))	LM (n (%))	MM (n (%))
İskemik SVH Hasta	55	30 (54.5)	22 (40.0)	3 (5.5)
Kontrol	50	32 (64.0)	18 (36.0)	0 (0)
P değeri	P> 0.05			

Paraoksonaz 1 geni Q192R ve L55M polimorfizimleri için yaptığımız çalışmada risk faktörleri arasında geçirilmiş SVH öyküsü bulunan ve Q192R polimorfizmi olan hastalardan 1'inde (%16.7) QQ genotipi, 4 (%66.7) hastada QR genotipi ve bir (%16.7) hastada RR genotipi; L55M polimorfizmi olan hastaların 2'sinde (%33.3) LL genotipi, 4'ünde (%66.7) LM genotipi görülürken hiçbir hastada MM genotipi görülmemiştir.

Sigara kullanım öyküsü olan hastaların 37'si (%61.7) QQ genotipi, 19'u (%31.7) QR genotipi, 4'ü (%6.7) RR genotipi; L55M polimorfizmi olan hastaların 34'ü (%56.7) LL genotipi, 24'ü (%40.0) LM genotipi, 2'si (%3.3) MM genotipi olarak belirlenmiştir.

Hipertansiyon öyküsü olup Q192R polimorfizmi olan hastaların 30'u (%55.6) QQ, 19'u (%35.2) QR, 5'i (%9.3) RR genotipli; L55M polimorfizmi olan hastaların 29'u (%53.7) LL, 22'si (%40.7) LM, 3'ü (%5.6) MM genotipi bulunmuştur.

Hiperlipidemili olan Q192R polimorfizimli olan hastaların 10'u (%45.5) QQ, 9'u (%40.9) QR, 3'ü (%13.6) RR; L55M polimorfizimi olanların 2'si (%66.2) LL, 1'si (%33.3) LM, 0'ı (%0.0) genotipi bulunmuştur.

Hiperkoagulabilitesi olup Q192R polimorfizmi olan hastaların 1'i (%33.3) QQ, 2'si (%66.7) QR, tesbit adilemin (%0.0) RR; L55M polimorfizimi olanların 2'si (%66.7) LL, 1'i (%33.3) LM, tespit edilmeyen (%0.0) MM genotipleri bulunmuştur.

İskemik SVH'nin risk faktörleri ile Q192R ve L55M polimorfizimleri arasındaki ilişki Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Risk faktörleri ile gen polimorfizmlerinin ilişkisi

	Q192R			L55M		
	QQ (n (%))	QR (n (%))	RR (n (%))	LL (n (%))	LM (n (%))	MM (n (%))
Geçirilmiş SVH	1 (16.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	0 (0.0)
DM	14 (58.3)	8 (33.3)	2 (8.3)	12 (50.0)	10 (41.7)	2 (8.3)
HT	30 (55.6)	19 (35.2)	5 (9.3)	29 (53.7)	22 (40.7)	3 (5.6)
İKH	20 (55.6)	14 (38.9)	2 (5.6)	17 (47.2)	8 (5.0)	1 (2.8)
Hiperlipidemi	10 (45.5)	9 (40.9)	3 (13.6)	13 (59.1)	7 (31.3)	0 (0.0)
Hiperkoagulabite	1(33.3)	2(66.7)	0(0.0)	2(66.7)	1(33.3)	0(0.0)
Sigara	37 (61.7)	19 (31.7)	4 (6.7)	34 (56.7)	24 (40.0)	2 (3.3)
Alkol	16 (64.0)	6 (24.0)	3 (12.0)	15 (60.0)	9 (36.0)	1 (4.0)
Atrialfibrilasyon	11 (45.8)	12 (50.0)	1 (4.2)	12 (50.0)	11 (45.8)	1 (4.2)

DM:Diabetes mellitüs, HT:Hiper tansiyon, İKH:İskemik kalp hastalığı

4. TARTIŞMA

İskemik SVH (inme); hemen hemen tüm dünyada halen sağlık ve işgücü kaybına neden olan en önemli sağlık sorunlarından biridir. İnme vakalarının önlenmesi hem kişisel, hem de halk sağlığı açısından öncelikli bir amaçtır. İnme risk faktörlerinin bilinmesi, hastalığın morbidite ve mortalite riskine etkisinin azaltılması ülkelerin sağlık programlarında önemli yer tutmaktadır. İnme vakalarının önlenmesinde en önemli nokta, artmış risk faktörlerini taşıyan kişilerin belirlenmesi ve bu risk faktörlerinin en aza indirgenmeye çalışılmasıdır. Her ne kadar bazı risk faktörleri azaltılabilse de yaş, cinsiyet, ırk, aile hikâyesi, etnik grup gibi bazı risk faktörlerini değiştirmek imkansızdır. Değiştirilebilir risk faktörleri hipertansiyon, kalp hastalıkları, diabetes mellitus, hiperlipidemi, asemptomatik karotis stenozu, sigara içimi ve alkol kullanımınıdır. Randomize klinik çalışmalar bu risk faktörlerinin tedavi ve modifikasyonunun inme riskini azaltabildiğini göstermiştir (119, 120).

Bir antioksidan enzim olan PON1, HDL ve LDL oksidasyonunu inhibe ederek HDL fonksiyonunu korumakta, makrofajlardan sellüler kolesterol salınımını azaltarak okside olmuş LDL etkilerini azaltmakta ve aterosklerotik lezyonlardaki lipid peroksitler düzeylerini düşürmektedir (121). Paraoksonaz 1'in kodlama bölgesinde 2 polimorfizm bulunmaktadır: Pozisyon 55'deki lösin/metionin (M55L) ve pozisyon 192Q'deki glutamin/arjinin (Q192R).

Paraoksonaz 1'in LDL oksidasyonunu inhibe etme kapasitesi nedeniyle birçok çalışma PON polimorfizmleri ve genetik yatkınlığın koroner arter hastalığı ile olan ilişkisini değerlendirmek üzere planlanmıştır (115). Daha sonra serum PON aktivitesindeki değişiklikler ile inme, tip 2 diabetes mellitus, Parkinson hastalığı, familial hiperkolesterolemi, geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı ve postmenapozal kadınlarda kemik kütlesi azalması gibi bir dizi patofizyolojik durumla ilişkilendirilmiştir (121, 122).

Tüm bu bilgiler ışığında biz çalışmamızda etiyolojisinde oksidatif stresin etkili olduğu akut iskemik SVH'la acil servisimize gelen hastalarda, antioksidan olduğu bilinen paraoksonazın Q192R ve L55M gen polimorfizmlerini inceledik.

Bizim sonuçlarımıza göre genotip olarak hasta grubunda QQ genotipi 26 (%47.3) en yoğun olup, onu QR genotipi 23 (%41.8) takip etmekteydi. En az olan RR genotipi 6 (%10.9) hastada görülmüştür. Kontrol grubunda ise QQ genotipi 38

(%76.0) ve QR genotipi 12 (%24) hastada görülmüştür. RR genotipi ise hiçbir hastada görülmemiştir. Paraoksonaz 1 geni L55M polimorfizmi için yaptığımız çalışmada LL genotipi 30 (%64.0), LM genotipi 22 (%40.0) ve MM genotipi 3 (%5.5) hastada görüldü. Kontrol grubunda LL genotipi 32 (%64.0), LM genotipi 18 (%36.0) görülürken MM genotipi hiçbir hastada görülmemiştir. PON1 geni Q192R polimorfizmi için hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı ilişki bulunmuşken ($p=0.05$) L55M polimorfizmi için istatistiki olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Paraoksonaz 1 aktivitesi bireyler ve toplumlar arasında farklılıklar göstermektedir. Bu farklılığın nedeni genetik polimorfizmdir. Paraoksonaz 1'in 192 ve 55 genlerinin dışında 148 ve 311'inci genlerinde de polimorfizmlerinin olduğu bildirilmiştir. Bu polimorfizmler ile ortaya çıkan PON1 enzim aktivitesinde farklılıklar olduğu bildirilmiştir (108). Mackness ve ark. (107) yaptıkları paraoksanın hidrolizinde PON1 polimorfizminin etkileri konusundaki bir çalışmada Q192R ve L55M polimorfizmlerine bağlı olarak PON aktivitesinde önemli farklılıklar olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışma sonucunda QQ genotipi en düşük, QR genotip orta derecede, RR tipi ise en yüksek derecede enzim aktivitesi göstermiştir. Aynı şekilde MM homozigot genotipi LM ve LL genotipleriyle karşılaştırıldığında da daha düşük enzim aktivitesi gösterilmiştir. En düşük enzim aktivitesi QQ ve MM genotipinde olduğu görülmüştür.

Demirdögen ve ark. (123) inmeli hastalarda Q192R ve L55M polimorfizmleri konusunda yaptıkları çalışmada PON1 aktivitesi düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşüklük tespit edilmiştir. İnme için PON1 Q192R polimorfizminin varlığının ve PON1 enzim aktivite oranının önemli bir belirteç olduğunu göstermişlerdir. PON1 Q192R polimorfizminin varlığı ve PON1 aktivite oranı inme hastalığı riskini 3.4 kat arttırabilmektedir. 55 L allel sıklığının inme için kontrol grubu hastalarıyla kıyaslandığında önemli derecede risk oluşturduğunu belirlemişlerdir. Aynı çalışmada, bu düşüklüğün 59 yaş üstü hastalarda daha az iken 60 yaş altındakilerde 60 daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda Q192R polimorfizmi açısından anlamlı fakat zayıf bir ilişki tespit ettik ($p=0.05$). PON1 serum aktivitesini inceleyemedik. Bu anlamlılık farklılığının açıklanması için ülkemizde yapılacak ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

L55M polimorfizmi açısından Demirdöğren ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu olarak anlamlılık tespit edemedik.

Mohtaderi ve ark. (124) İran toplumunda akut iskemik inmeli hastalarla kontrol grubu arasında PON1 geni Q192R polimorfizmi için anlamlı ilişki bulunmuşken, L55M polimorfizmi için istatistiki olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Laküner infarktli hastalarla kontrol grubu karşılaştırmasında serum paraoksanase aktivitesi ile PON1'in Q192R polimorfizimli hastalarda allel sıklığı ve genotip dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuşlardır. İstatistiksel olarak fark olmasına rağmen bu zayıf pozitif ilişkiyi çeşitli değişkenlerin etkileyebileceği görüşünü bildirmişlerdir. Laküner sendromlarında LLRR alleli ile kıyaslandığında MMQQ ve LMQQ allellerinin aktivitesinin daha az olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmayla bizim çalışmamız paralellik göstermektedir. Biz de çalışmamızda Q192R ile zayıf anlamlı ilişki tespit etmişken, L55M polimorfizmi ile anlamlı bir ilişki belirleyemedik.

Dahabreh ve ark. (125) İskemik inme hastaları ile PON 1 polimorfizim ile ilişkili sistematik meta analiz çalışmasında; PON1 Q192R polimorfiziminin, iskemik inmeli hastalarla zayıf bir risk olduğu gösterilmiştir. Liu ve ark. (126) genç iskemik inmeli hastalarla kontrol grubu arasında PON 1 Q192R polimorfizimi için istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Man ve ark. (127) Çin toplumunda 191 iskemik inme ile beraber intrakranial ve ekstrakranial damar darlıkları olan 47 hasta ile 167 sağlıklı kontrol grupları ile PON1 Q192R gen polimorfizimi karşılaştırılmış ve akut iskemik inme ile eş zamanlı intrakranial ve ekstrakranial darlıklar arasında PON1 Q192R polimorfizimi arasında anlamlı risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Banerjee (128) inme hastaları ile PON 1 polimorfizmi ile ilgili metaanaliz çalışmasında, PON 1 L55M polimorfizim ile inmede genetik yatkınlık olmayıp, PON 1 Q192R polimorfizim inme için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu ilişkiler bizim çalışmamızla benzerdir. Çalışmamızda Q192R polimorfizimini kontrol hastalarına göre anlamlı olarak farklı tespit ettik.

Shin ve ark. (129) iskemik inmeli hastaların kontrol grubuna ile PON1 Q192R ve L55M polimorfizim arasında ilişki incelenmiş ve istatistiki olarak anlamlı risk faktörü olarak gösterilmiştir. Bu çalışma ile çalışmamız açısından L55M polimorfizmi arasında farklılık vardır. Bizim çalışmamız genel literatürlerle uygunluk göstermektedir.

Schiavon ve ark. (130) Arteriel iskemik inmeli hastalarla sağlıklı bireyler arasındaki PON1 polimorfizim karşılaştırılmasında; Q192R ve L55M polimorfizim için genotip dağılımı iki grupta benzer olarak belirlerlemişlerdir. Her iki grupta da allel ve genotip olarak Q192R ve L55M polimorfizimini anlamlı olarak tespit etmemişlerdir. Huang ve ark. (131) tarafın'dan Çin'de yapılan bir çalışmada serabral enfaktüslü hastalarla kontrol gruplarını karşılaştırmışlardır. Q192R ve L55M gen polimorfizimi açısından Çinli nüfus ile serebral enfarktüs arasında ilişkili olmadığını göstermişlerdir.

Martínez ve ark. (132) İspanyanın merkez bir bölgesinden yaşları 21 ile 76 arasında olan beyin tümörü bulunan 71 hasta (43 astrositom ve 28'i menenjiom) ile 220 sağlıklı kontrol gurubu arasında PON1 Q192R L55M gen polimorfizimi karşılaştırılmışlar ve astrositom ve menenjiom arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır.

García-Martín ve ark. (133) tarafından esansiyel tremorlu hastalardaki PON1 Q192R ve L55M gen polimorfizim arasındaki ilişkiyi çalışmışlar ve sonuç olarak PON1 polimorfizim ile esansiyel tramor arasında anlamlı bir ilişki gösterememişlerdir.

Wingo ve ark.'nın (134) Alzheimer, Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada, PON1 geni Q192R ve L55M polimorfizimlerini araştırmışlar fakat bu hastalıklarla polimorfizm arasında anlamlı bir ilişkisi olmadığını tespit etmişlerdir.

Ergen ve ark. (135) tarafından osteosarkomda PON1 geni Q192R ve L55M polimorfizimleri araştırılması konusunda yaptıkları bir çalışmada PON1 192 wild tip gen polimorfizminin osteosarkom riskiyle ilişkili olabileceği göstermişlerdir.

Riikka ve ark. (136) tarafından abdominal aort, ana iliak arter ve mezenterik arterinde ateroskleroz olan 123 otopsi olgusu üzerinde yapılan bir çalışmada; PON1 geni Q192R ve L55M polimorfizimleri incelenmiş, L55M homozigotitesinin bağımsız bir ateroskleroz risk faktörü olduğu göstermişlerdir.

Moghtaderi ve ark. (137) tarafından yapılan çalışmada PON1 enzim aktivitesi düşük olarak tespit edilen 63 multipl skleroz hastasında, PON1 geni Q192R ve L55M polimorfizimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir.

Nirupma ve ark. (138) tarafından koroner arter hastalarındaki paraoksonaz gen polimorfizmi üzerine Hindistan'da yapılan bir araştırmaya göre bu polimorfizmin koroner arter hastalığına yatkınlığa neden olabileceği belirtilmiştir.

Gorshunskaya ve ark. (139) tarafından 96 Tip II DM'lu hasta ile 123 kontrol grubu üzerinde yapılan bir çalışmada nondiyabetik hastalar karşılaştırılmış ve PON1 heterozigotların Tip II DM'a daha yüksek direncinin olduğunu ortaya koymuşlardır.

Altuner ve ark. (140) tarafından diabet komplikasyonları ile PON1 geni Q192R ve L55M polimorfizimleri arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlı 100 diyabetik hasta üzerinde yapılan çalışmada; Q192R polimorfizminin diabet komplikasyon riski için güçlü bir belirleyici olduğunu bulmuşlardır.

Yousri ve ark. (141) tarafından 100 meme kanserli olgu ile 100 kontrol grubunun karşılaştırılması ile yürütülen çalışmada, Mısırlı kadınlarda L55M polimorfizminin meme kanseri için duyarlı ve prognostik bir marker olabileceği vurgulanmıştır.

Uyar ve ark. (142) tarafından yapılan bir çalışmada renal hücreli kanserli hastalar ile kontrol grubu arasında PON1'in Q192R ve L55M polimorfizimleri incelenmiş ve Q192R polimorfizmi için anlamlı fark bulunurken L55M polimorfizmi için anlamlı fark bulunamamışlardır.

Sonuç olarak çalışmamızda iskemik SVH ve kontrol grubu arasında PON1 geni Q192R polimorfizmi için farklılık olduğu bulunurken PON1 geni L55M polimorfizmi için iskemik SVH ve kontrol grubu arasında fark bulunamadı. Bizim bulgularımız genel olarak literatürlerle uyumludur. Bu bulguların özellikle ülkemizdeki daha geniş bir hasta grubunda yapılacak çalışmalarla PON1 ile iskemik SVH arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacağına inanmaktayız.

5. KAYNAKLAR

1. Wikimedia Foundation, Inc. Stroke. Wikipedia, 2009. Available from: URL: <http://en.wikipedia.org/wiki/Stroke>. Erişim tarihi: 03.12.2009.
2. Kıyan S, Öz Saraç M, Ersel M. Acil servise başvuran akut iskemik inme 124 hastanın geriye yönelik bir yıllık incelenmesi. Akademik Acil Tıp Dergisi 2009; 8; 15-20.
3. Yılmaz F, Demircan A, Bildik F. İskemik serebrovasküler hastalıkta homosisteinin rolü. Akademik Acil Tıp Dergisi 2010; 9; 134-132.
4. Lewandowski C, Barsan W. Treatment of acute ischemic stroke. Ann Emerg Med 2001; 37: 202-206.
5. Phillip A, Caroline A, Scott T. Stroke, transient ischemic attack attack and other central focal conditions. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (editors). Emergency medicine: a comprehensive Study Guide 1. Edition, New York: McGraw-Hill, 2000: 1382-1390.
6. Rothwell PM. The high cost of not funding stroke research: a comparison with heart disease and cancer. Lancet 2001; 357: 1612-1616.
7. Galimanis A, Mono ML, Arnold M, Nedeltchev K, Mattle HP. Lifestyle and stroke risk: a review. Curr Opin Neurol 2009; 22: 60-68.
8. Weinberger J. Contemporary Diagnosis and Management of Stroke, Handbooks in Health Care Co, (2. ed). Pennsylvania: Newtown, 2002: 6-10.
9. Pekdemir M. İskemik inme. Satar S, Güneysel Ö (ed). Acilde Nöroloji. Adana: Nobel Kitapevi, 2009: 151-166.
10. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. Stroke 2009; 40: 1082-1090.
11. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence and case-fatality in the late 20th century. Lancet Neurol 2003; 2: 43-53.
12. Balkan S. Serebrovasküler hastalıklar. 1. Baskı, Güneş Kitabevi, 2002: 38-93.

13. Toprak R. Serebrovasküler Hastalıklarda Apolipoprotein E Polimorfizmi Uzmanlık Tezi, Diyarbakır: Dicle Üniv. Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, 2006.
14. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 493-501.
15. Lo W, Zamel K, Ponnappa K, Allen A, Chisolm D, Tang M, et al. The cost of pediatric stroke care and rehabilitation. *Stroke* 2008; 39: 161-165.
16. Turtzo LC, McCullough LD. Sex differences in stroke. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 462-474.
17. Kissela B, Schneider A, Kleindorfer D, Khoury J, Miller R, Alwell K, et al. Stroke in a biracial population: the excess burden of stroke among blacks. *Stroke* 2004; 35: 426-431.
18. Flossmann E, Schulz UG, Rothwell PM. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 212-227.
19. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
20. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 2534-2544.
21. Romero JR, Morris J, Pikula A. Stroke prevention: modifying risk factors. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008; 2: 287-303.
22. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 312-318.
23. Kurth T, Kase CS, Berger K, Gaziano JM, Cook NR, Buring JE. Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women. *Stroke* 2003; 34: 2792-2795.
24. Kurth T, Kase CS, Berger K, Schaeffner ES, Buring JE, Gaziano JM. Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men. *Stroke* 2003; 34: 1151-1155.

25. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, Anderson CS. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005; 36: 2773-2780.
26. Air EL, Kissela BM. Diabetes, the metabolic syndrome, and ischemic stroke: epidemiology and possible mechanisms. *Diabetes Care* 2007; 30: 3131-3140.
27. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke* 2003; 34: 2060-2065.
28. Leppälä JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP. Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol and antioxidants. *Stroke* 1999; 30: 2535-2540.
29. Noda H, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Ohtaka E, Doi M, et al. Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation* 2009; 119: 2136-2145.
30. Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. *Atherosclerosis* 2008; 196: 489-496.
31. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM, McGovern PG, Sharrett AR. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 2003; 34: 623-631.
32. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 2008; 92: 17-40.
33. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-952.
34. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667-2677.
35. Finsterer J, Stöllberger C. Strategies for primary and secondary stroke prevention in atrial fibrillation. *Neth J Med* 2008; 66: 327-333.

36. Doufekias E, Segal AZ, Kizer JR. Cardiogenic and aortogenic brain embolism. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1049-1059.
37. Hogue CW Jr, Murphy SF, Schechtman KB, Dávila-Román VG. Risk factors for early or delayed stroke after cardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 642-647.
38. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Society for Thoracic Surgery and the Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004; 110: 1168-1176.
39. Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, et al. Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1) : a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1074-1084.
40. Verduzco LA, Nathan DG. Sickle cell disease and stroke. *Blood* 2009; 114: 5117-5125.
41. Brass LM. Hormone replacement therapy and stroke: clinical trials review. *Stroke* 2004; 35: 2644-2647.
42. Chan WS, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, Ginsberg JS. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 2004; 164: 741-747.
43. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507.
44. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke* 2003; 34: 2475-2481.
45. Isozumi K. Obesity as a risk factor for cerebrovascular disease. *Keio J Med* 2004; 53: 7-11.
46. Del Sette M. Migraine and cerebrovascular risk. *Neurol Sci* 2010; 31: 127-128.

47. Patra J, Taylor B, Irving H, Roerecke M, Baliunas D, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types-a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2010; 10: 258.
48. Silvestrelli G, Corea F, Micheli S, Lanari A. Clinical pharmacology and vascular risk. *Open Neurol J* 2010; 4: 64-72.
49. Levine SR. Hypercoagulable states and stroke: a selective review. *CNS Spectr* 2005; 10: 567-578.
50. Galimanis A, Mono ML, Arnold M, Nedeltchev K, Mattle HP. Lifestyle and stroke risk: a review. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 60-68.
51. Welch GN, Loscalzo J. Mechanisms of disease: homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042-1050.
52. Bushnell CD, Goldstein LB. Homocysteine testing in patients with acute ischemic stroke. *Neurology* 2002; 59: 1541-1546.
53. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 354: 407-13.
54. Kumral K, Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları*, 1993: 4-446.
55. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. *Neurology in Clinical Practice*. Third Edition. Boston: Butterworth-Heinemann, 2000: 1125-66.
56. Victor M, Ropper AH. *Cerebrovascular Diseases*. Adams and Victor's Principles of Neurology. Seventh Edition. Newyork: McGraw-Hill, 2001: 821-924.
57. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337: 1521-1526.
58. Warlov CP, Dennis MS, Van Gijn J, Sandercock PAG, Bamford JM, Wardlow JM. *Stroke: a pratical guide to management*. Second Edition. Oxford: Blackwell Science, 2001:1-60.
59. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biler J, Love BB, Gordon DL, and Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 1993; 24: 35-41.

60. Utku U, Çelik Y. İnmede etiyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Ed: Balkan S, Serebrovasküler Hastalıklar. 2.Baskı. Güneş Kitabevi, 2005: 57-71.
61. Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurology* 2003; 2: 177–88.
62. Heo JH, Han SW, Lee SK. Free radicals as triggers of brain edema formation after stroke. *Free Radic Biol Med* 2005; 39: 51-70.
63. Oğul E. Beyin Damar Hastalıkları. Klinik Nöroloji. 1.Baskı, İstanbul: Motif Basım, 2002: 1-28.
64. Frizzell JP. Acute stroke: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *AACN Clin Issues*. 2005; 16: 421-440.
65. Fieschi C, Di Piero V, Lenzi GL, Pantano P, Giubilei F, Buttinelli C, et al. Pathophysiology of Ischemic Brain Disease. *Stroke* 1990; 21: 9-11.
66. Özdemir G. Serebrovasküler hastalıklardan stroka yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2004; 2: 1-14.
67. Bramlett HM, Dietrich WD. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24: 133-150.
68. Yemişçi M, Gürer G, Dalkara T. İskemik inmede gelişen fizyopatolojik olaylar. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2004; 2: 22-30.
69. Adams RD, Victor M, Ropper AH. (Eds) : Principles of Neurology. Cerebrovascular Disease. 6 th Edition, Mc Graw Hill Co, 1997: 777-873.
70. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, Özdemir Ö, Gücüyener D. Türkiye’de beyin damar hastalıkları için majör risk faktörleri. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi*, 2000; 6: 31–35.
71. Kumral E. Akut İskemik İnme. İstanbul: Akal Ofset, 2001: 1-68.
72. Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology* 2008; 55: 310-318.
73. Leker RR, Shohami E. Cerebral ischemia and trauma-different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities. *Brain Res Brain Res Rev* 2002; 39: 55-73.

74. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2008; 160: 1–40.
75. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84.
76. Warner DS, Sheng H, Batinic-Haberle I. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. *J Exp Biol* 2004; 207: 3221-3231.
77. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 473-480.
78. Mazur A. An enzyme in animal tissues capable of hydrolyzing the phosphorus-fluorine bond of alkyl fluorophosphates. *J Biol Chem* 1946; 164: 271-289.
79. Van Himbergen TM, Van Tits LJH, Roest M, Stalenhoef AFH. The story of PON1: how an organophosphate hydrolyzing enzyme is becoming a player in cardiovascular medicine. *Neth J Med* 2006; 64: 34-38.
80. Öztürk H. Diabetes Mellitus da Paraoksonaz Aktivitesi ve AOPP Düzeyleri. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, 2008.
81. Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics* 1996; 33: 498-507.
82. Li HL, Liu DP, Liang CC. Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress and diseases. *J Mol Med* 2003; 81: 766-779.
83. Aviram M. Does paraoxonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease? *Mol Med Today* 1999; 5: 381-386.
84. Jawad Z, Paoli M. Novel Sequences Propel Familiar Folds. *Structure* 2002; 10: 447-454.
85. Kuo CL, La Du BN. Calcium binding by human and rabbit serum paraoxonases. Structural stability and enzymatic activity. *Drug Metab Dispos* 1998; 26: 653-660.

86. Scharff EI, Koepke J, Fritsch G, Lucke C, Ruterjans H. Crystal structure of diisopropylfluorophosphatase from *Loligo vulgaris*. *Structure* 2001; 9: 493-502.
87. Fokine A, Morales R, Contreras-Martel C, Carpentier P, Renault F, Rochu D, Chabriere E. Direct phasing at low resolution of a protein copurified with human paraoxonase (PON1). *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 2003; 59: 2083-2087.
88. Josse D, Ebel C, Stroebel D, Fontaine A, Borges F, Echaliier A. Oligometric States of The Detergent-Solubilized Human Serum Paraoxonase (PON1). *J Biol Chem* 2002; 277: 386-397.
89. Aharoni A, Gaidukov L, Yagur S, Toker L, Silman I, Tawfik DS. Directed Evolution of Mammalian Paraoxonases PON1 and PON3 for Bacterial Expression and Catalytic Specialization. *Proc Natl Acad* 2004; 101: 482-487.
90. Josse D, Xie W, Renault F, Rochu D, Schopfer LM, Masson P, Lockridge O. Identification of Residues Essential For Human Paraoxonases (PON1) Arylesterase/Organophosphatase Activities. *Biochemistry* 1999; 2; 38: 2816-2825.
91. Jonas A. Lecithin cholestrol Acyltransferase. *Biochim Biophys* 2000; 1529: 245-256.
92. Sinan MS. İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin (PON1) Expressiyonu, Saflastırılması ve Bazı İlaçların Enzim Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir: Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, 2005.
93. Michael AA, Leonid G, Boris B, Olga K, Ran M, Hay D, et al. Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and antiatherosclerotic enzymes. *Nature Structural & Molecular Biology* 2004;12: 412-419.
94. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connely PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 69-76.
95. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991; 286: 152-154.
96. Rousselot DB, Therond P, Beaudoux JL, Peynet J, Legrand A, Delatre J. High density lipoproteins and the oxidative hypothesis of atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 939-949.

97. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo- Parmo SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high density lipoprotein oxidation and preserves its functions. *J Clin Invest* 1998; 101: 1581-1590.
98. Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A, et al. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Circulation* 2000; 101: 2510-2517.
99. Rye KA, Clay MA, Barter PJ. Remodelling of high-density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis* 1999; 145: 227-238.
100. Deakin SP, James RW. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clin Sci* 2004; 107: 435-447.
101. Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE. Modulation of paraoxonase (PON-1) activity. *Biochem Pharmacol* 2005; 69: 541-550.
102. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, Winocour PH, Arrol S, Ishola M, Durrington PN. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1991; 86: 193-199.
103. Shih DM, Gu L, Hama S, Xia YR, Navab M, Fogelman AM, Lusis AJ. Genetic-dietary regulation of serum paraoxonase expression and its role in atherogenesis in a mouse model. *J Clin Invest* 1996; 97: 1630-1639.
104. Sozmen EY, Mackness B, Sozmen B, Durrington P, Girgin FK, Aslan L, Mackness M. Effect of organophosphate intoxication on human serum paraoxonase. *Hum Exp Toxicol* 2002; 21: 247-252.
105. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN. Paraoxonase and coronary heart disease. *Atheroscler* 2002; 3: 49-55.
106. Azarsız E, Sönmez EY. Paraoksonaz ve klinik önemi. *Türk Biyokimya Dergisi* 2000; 25: 109-119.
107. Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Durrington PN. Effect of the molecular polymorphisms of human paraoxonase (PON1) on the rate of hydrolysis of paraoxon Br *J Pharmacol* 1997; 122: 265-268.

108. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 473-480.
109. Playfer JR, Eze LC, Bullen MF, Evans DA. Genetic polymorphism and interethnic variability of plasma paraoxonase activity. *J Med Genet* 1976; 13: 337-342.
110. Gur M, Aslan M, Yildiz A, Demirbag R, Yilmaz R, Selek S, et al. Paraoxonase and arylesterase activities in coronary artery disease. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 779-787.
111. Kim NS, Kang K, Cha MH, Kang BJ, Moon J, Kang BK, et al. Decreased paraoxonase-1 activity is a risk factor for ischemic stroke in Koreans. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 364: 157-162.
112. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, Winocour PH, Arrol S, Ishola M, Durrington PN. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1991; 86: 193-199.
113. Ikeda Y, Suehiro T, Inoue M, Nakauchi Y, Morita T, Arii K, et al. Serum paraoxonase activity and its relationship to diabetic complications in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1998; 47: 598-602.
114. Paragh G, Asztalos L, Seres I, Balogh Z, Locsey L, Karpati I, et al. Serum paraoxonase activity changes in uremic and kidney-transplanted patients. *Nephron* 1999; 83: 126-131.
115. Ciftci H, Yeni E, Savas M, Verit A, Celik H. Paraoxonase activity in patients with erectile dysfunction *Int J Impot Res* 2007; 19: 517-520.
116. Mackness MI, Walker CH, Carlson LA. Low A-esterase activity in serum of patients with fish-eye disease. *Clin Chem* 1987; 33: 587-588.
117. Mackness MI, Peuchant E, Dumon MF, Walker CH, Clerc M. Absence of "A"-esterase activity in the serum of a patient with Tangier disease. *Clin Biochem* 1989; 22: 475-478.
118. Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 330-335.

119. Wolf PA, Belanger AJ, D'Agostino RB. Management of Risk Factors. *Neurologic Clinics* 1992; 10: 177-191.
120. Thompson DW, Furlan AJ. Clinical Epidemiology of Stroke. *Neurologic Clinics* 1996; 14: 309-315.
121. Lazaros L, Markoula S, Kyritsis A, Georgiou I. Paraoxonase Gene Polymorphisms and Stroke. Severity. *Eur J Neurol* 2010; 17: 757-760.
122. Shin BS, Oh SY, Kim YS, Kim KW. The Paraoxonase. Gene Polymorphism in Stroke Patients and Lipid Profile. *Acta Neurol Scand* 2008; 117: 237-243.
123. Demirdögen B, Türkanoglu A, Bek S, Sanisoglu Y, Demirkaya S, Vural O, et al. Paraoxonase/arylesterase ratio, PON1 192Q/R polymorphism and PON1 status are associated with increased risk of ischemic stroke. *Clin Biochem* 2008; 41: 1-9.
124. Mohtaderi A, Mohammad H, Soroosh D, Abdolkarim M, Motahreh H. Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with lacunar infarction: A case control study. *Clin Biochem* 2011; 44: 288-292.
125. Dahabreh IJ, Kitsios GD, Kent DM, Trikalinos TA. Paraoxonase 1 polymorphisms and ischemic stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Genet Med* 2010; 12: 606-615.
126. Liu JL, Li JP, Wang XL, Yang Y. Relationship between Q192R polymorphisms in paraoxonase 1 gene and young ischemic stroke. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2010; 90: 912-916.
127. Man BL, Baum L, Fu YP, Chan YY, Lam W, Hui CF, et al. Genetic polymorphisms of Chinese patients with ischemic stroke and concurrent stenoses of extracranial and intracranial vessels. *J Clin Neurosci* 2010; 17: 1244-1247.
128. Banerjee I. Relationship between Paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and susceptibility of stroke: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2010; 25: 449-458.
129. Shin BS, Oh SY, Kim YS, Kim KW. The paraoxonase gene polymorphism in stroke patients and lipid profile. *Acta Neurol Scand* 2008; 117: 237-243.

130. Schiavon R, Turazzini M, De Fanti E, Battaglia P, Targa L, Del Colle R, et al. PON1 activity and genotype in patients with arterial ischemic stroke and in healthy individuals. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 26-30.
131. Huang Q, Liu YH, Yang QD, Xiao B, Ge L, Zhang N, et al. Human serum paraoxonase gene polymorphisms, Q192R and L55M, are not associated with the risk of cerebral infarction in Chinese Han population. *Neurol Res* 2006; 28: 549-554.
132. Martínez C, Molina JA, Alonso-Navarro H, Jiménez-Jiménez FJ, Agúndez JA, García-Martín E. Two common nonsynonymous paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and brain astrocytoma and meningioma. *BMC Neurol* 2010 19; 10: 71-74.
133. García-Martín E, Martínez C, Alonso-Navarro H, Benito-León J, Puertas I, Rubio L, et al. Paraoxonase 1 (PON1) polymorphisms and risk for essential tremor. *Eur J Neurol* 2010; 17: 879-881.
134. Wingo TS, Rosen A, Cutler DJ, Lah JJ, Levey AI. Paraoxonase-1 polymorphisms in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and AD-PD spectrum diseases. *Neurobiology of Aging* (Baskida).
135. Ergen A, Kılıçoğlu Ö, Özger H, Ağaçhan B, Isbir T. Paraoxonase 1 192 and 55 polymorphisms in osteosarcoma. *Mol Biol Rep* 2011; 38: 4181–4184.
136. Malin R, Jarvinen O, Sisto T, Koivula T, Lehtimäki T. Paraoxonase producing PON1 gene M/L55 polymorphism is related to autopsy-verified artery-wall atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2001; 157: 301–307.
137. Moghtaderi A, Hashemi M, Sharafaddinzadeh N, Dabiri S, Moazeni-Roodi A, amroodi N. Lack of association between paraoxonase 1 Q192R polymorphism and multiple sclerosis in relapse phase: A case–control study. *Clinical Biochemistry* 2011; 44: 795–798.
138. Pati N, Pati U. Paraoxonase gene polymorphism and coronary artery disease in Indian subjects. *Int J Cardiol* 1998; 66: 165–168.
139. Gorshunskaja M, Karachentsev Iu I, Atramentova LA, Tyzhnenko TV, Kravchun NA, Pochernyaev AK, et al. Q192R polymorphism of PON-1 gene in type 2 diabetic patients. *Tsitol Genet* 2011; 45: 48-51.

140. Altuner D, Suzen SH, Ates İ, Koç GV, Aral Y, Karakaya A. Are PON1 Q/R 192 and M/L 55 polymorphisms risk factors for diabetes complications in Turkish population? *Clinical Biochemistry* 2011; 44: 372–376.
141. Hussein YM, Gharib AF, Etewa RL, ElSawy WH. Association of L55M and Q192R polymorphisms in paraoxonase 1 (PON1) gene with breast cancer risk and their clinical significance. *Mol Cell Biochem* 2011; 351: 117–123.
142. Uyar OA, Kara M, Erol D, Ardiçoğlu A, Yuce H. Investigating paraoxonase-1 gene Q192R and L55M polymorphism in patients with renal cell cancer. *Genetics and Molecular Research* 2011; 10: 133-139.

6. EKLER

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Hekimin Açıklaması:

Çalışmamızın amacı; felç, konuşamama ve şuur değişikliği ile giden ve tıbbi adlandırmada akut iskemik SVH olarak adlandırılan hastalığımızda kanda genetik olarak çalışılacak Paraoksonaz-1 geni Q192R ve L55M maddelerinin genetik çeşitlerinin araştırılmasıdır.

Sizin gibi hastaların bilimsel olarak tanısına yardımcı olacak olan bu çalışmaya katılmaya davet ediyoruz. Ancak bu çalışmaya katılmak mecburiyetinde değilsiniz. Katılım için gönüllülük esası vardır. Çalışma ile ilgili olarak sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuduktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz bu formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni sizde/hastanızda akut inme tanısının bulunmasıdır. Bu çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı ve Tıbbi Genetik AD'nce yapılacaktır.. Kanda Q192R ve L55M polimorfizmlerinin belirlenmesi amacıyla toplardamarınızdan 4 cc kan alınacaktır. Kan alınması tetkik için açılan damaryolundan yapılacağı için size ekstra bir risk ya da müdahale gerektirmeyecektir.

Bu çalışmaya katılmak isterseniz Dr. Şükrü GÜRBÜZ tarafından hastalığınızla ilgili normal muayeneniz yapılacak, risk faktörleriniz sorgulanacak, kan tetkikleriniz yapılacaktır. Elde edilen kayıtlar kimlik belirtilmeden tıp öğrencilerinin ve uzmanlık eğitimindeki asistanların eğitimi için veya bilimsel nitelikli yayınlarda kullanılabilir. Bunun dışında hiçbir amaçla kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden ücret talep edilmeyecek ve size ücret ödenmeyecektir.

Riskler: Çalışmamızda hastadan kan alınırken bir miktar acı hissedebilirsiniz.

Yapılacak Çalışmanın faydaları: İskemik SVH hastalarında Paraoksonaz-1 geni Q192R ve L55M polimorfizmlerinin araştırılması ve bunun sonucuna göre erken önlemlerin alınmasıdır.

Hasta/Katılımcının Beyanı:

Sayın Dr. İlhami ADSIZ tarafından Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı tarafından yapılacak olan bir çalışma ile ilgili bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerle çalışmaya katılımcı olarak davet edildim. Bu çalışmaya katıldığım takdirde hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine çalışma sırasında özen gösterileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının bilimsel amaçla kullanımı sırasında da kişisel bilgilerimin korunacağına dair yeterli güveni almış bulunuyorum. Çalışma sürerken herhangi bir neden göstermeden çalışmadan çekilebilirim. Ancak önceden haber vermem gerektiğinin bilincindeyim. Tıbbi bir sakınca olmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabilirim. Araştırma ile ilgili olarak herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana herhangi bir ödeme de yapılmayacak.

Bana çalışma sırasında ve sonrasında çalışma ile ilgili ortaya çıkabilecek herhangi bir sağlık sorunu durumunda her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda yeterli güven verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili bir parasal yükümlülüğüm mevcut değildir. Çalışma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaşsam Dr. İlhami ADSIZ' a herhangi bir saatte 0-424-2333555-1242 nolu telefondan ve F.Ü. Acil Tıp A.D adresinden ulaşabileceğimi biliyorum.

Bu çalışmaya katılmak mecburiyetinde değilim. Katılımım konusunda herhangi bir zorlayıcı davranışla karşılaşmadım. Çalışmayı reddettiğim takdirde hekimle aramdaki hekim-hasta ilişkisine bir zarar gelmeyeceğini biliyorum. Bana yapılan açıklamaları anlamış bulunuyorum. Bana verilen düşünme süresinde, belirtilen araştırmaya katılımcı olmaya karar verdim. Konu ile ilgili imzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı
Adı, Soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:

Araştırmacı
Adı, Soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:

Görüşme tanığı
Adı, Soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:

7. ÖZGEÇMİŞ

1968 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Amasya'da tamamladım. 1986 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladığım eğitimimi 1993 yılında tamamladım. 1993–2007 yılları arasında Elazığ il sağlık müdürlüğünde pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2007 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım.