



**T.C. MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKUT İSKEMİK İNMEDE EKG'DE P DALGASI DİSPERSİYONU VE SERUM
PARAOKSONAZ AKTİVİTESİ ÖLÇÜMÜ İLE İNME ETYOLOJİSİNİN
ÖNGÖRÜLMESİ**

**Dr. HİLAL HOROZOĞLU
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL 2010



**T.C. MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKUT İSKEMİK İNMEDE EKG'DE P DALGASI DİSPERSİYONU VE SERUM
PARAOKSONAZ AKTİVİTESİ ÖLÇÜMÜ İLE İNME ETYOLOJİSİNİN
ÖNGÖRÜLMESİ**

**Dr. HİLAL HOROZOĞLU
UZMANLIK TEZİ**

Danışman: Prof. Dr. NAZİRE AFŞAR

İSTANBUL 2010

ÖZET

Paraoksonaz (PON) hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktiviteleri bulunan bir ester hidrolazdır. PON'ın fizyolojik substratları henüz tam olarak tanımlanamamıştır. PON, insektisid ve nörotoksik gazların yapısında bulunan organofosfatların hidrolizini katalizlediğinden, in vivo olarak zenobiyotik metabolizması ve toksikolojik çalışmalar açısından oldukça önemlidir. Diğer yandan, PON'ın HDL yapısında bulunduğu kanıtlandığından beri fizyolojik fonksiyonlarını araştırmaya yönelik çalışmalar artmıştır. Yeni çalışmaların çoğu PON'ın kardiyovasküler, lipid ve lipoprotein metabolizması ile antiaterogenetik ve antioksidan özelliklerini araştırmaya yönelik planlanmaktadır.

İskemik inme etyolojisinin araştırılmasında çabuk sonuç veren ve kolay uygulanabilir bir yöntem olarak, geliş EKG'sinde saptanan P-dalgası dispersiyonunun kardiyoembolik etyolojide rol oynayan AF tahmininde kullanılabilirliği araştırılmıştır.

Bu çalışmada PON aktivitesinin ve P-dispersiyonuyla ilişkili AF'nin iskemik inme etyolojisinin tahminindeki rolü, yararlılığı ve kullanılabilirliği araştırılmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: paraoksonaz, iskemik inme, P-dalgası dispersiyonu, atriyal fibrilasyon

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

Paraoxonase (PON), is an ester hydrolase that has both arylesterase and paraoxonase activities. Physiologic substrates of PON have not been defined yet. PON catalyses the hydrolysis of organophosphates that have been used in production of insectides and neurotoxic gases, therefore the enzyme has great importance for in vivo xenobiotic metabolism and toxicological studies. On the other hand, the studies investigating the physiologic functions of PON have been increased after it was shown that PON incorporates into the structure of the high-density lipoprotein (HDL). The role of paraoxonase in cardiovascular, lipid and lipoprotein metabolism and also its antiatherogenic and antioxidant features have been recently investigated.

Measurement of P-wave dispersion on index ECG of ischemic stroke patients have been performed in order to evaluate its potential role in the detection of a cardioembolic etiology.

The aim of this study was to evaluate the diagnostic value of serum PON activity and P-wave dispersion on ECG in the prediction of stroke etiology.

KEYWORDS: paraoxonase, ischemic stroke, P-wave dispersion, atrial fibrillation

SİMGELER VE KISALTMALAR

AF atrial fibrilasyon

Arg Arginin

Cys Sistein

DM diabetes mellitus

EKG elektrokardiogram

Gln Glutamin

HDL yüksek dansiteli lipoprotein

Leu Lösin

Lys Lizin

Met Metiyonin

PON paraoksonaz

SVE supraventriküler ektopi

TOAST Trial of Org.10172 in Acute Stroke Treatment

VE ventriküler ektopi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre inme, vasküler nedenlere bağlı fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ile karakterize klinik bir sendromdur.¹ Akut inme tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen, inmeye bağlı ölüm dünyada üçüncü sırada yer alır. İnmeye bağlı özürlülük ise büyük ekonomik giderlere neden olur.^{1,2} Bu sebeple inme risk faktörlerinin belirlenmesi önem taşımaktadır.

Serebrovasküler hastalıkların etyolojisini belirlemek amacı ile yapılan tetkikler arasında rutin kan tetkikleri de yer almaktadır. Bu çalışmada iskemik inmenin ilk 36 saatinde serum paraoksonaz aktivitesi ölçümüyle, bu parametrenin iskemik inme şiddeti ve etyolojisinde bir risk faktörü olarak rolü olup olmadığının araştırılması planlanmıştır. Bu şekilde iskemik inmenin aterosklerotik etyolojiye yönelik incelemesinde paraoksonaz aktivitesinin de çalışılması hedeflenmektedir.

Akut serebrovasküler olaylarda, elektrokardiyografik değişikliklerin de meydana geldiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. QT intervali uzaması ventriküler myokardın instabilitesini gösterir ve ventriküler aritmi insidansında artışa ve hatta ani ölüme neden olabilir. QT intervalindeki uzamanın inmeye bağlı ölüm oranını belirlemede kullanılabileceği bilinmektedir.

Serebrovasküler hastalıkların rutin değerlendirilmesinde EKG çekilmektedir. EKG'de normal sinüs ritmi saptanan ve diğer iskemik inme nedenleri dışlanan hastalarda klinik olarak kardiyoembolik etyoloji düşünülüyor ise ileri tetkik olarak Holter monitorizasyonu yapılmaktadır.

Bu çalışmada kardiyoembolik iskemik inme etyolojisine yönelik yapılacak Holter monitorizasyonunda paroksizmal atriyal fibrilasyon saptanması oranının iskemik inmenin ilk 36 saatinde çekilen EKG'de hesaplanan parametrelere dayanarak tahmin edilmesi planlanmıştır. Bu şekilde iskemik inmenin kardiyoembolik etyolojisinde yapılacak olan Holter monitorizasyonunun, EKG değişikliklerine bakılarak planlanması hedeflenmiştir. Bu çalışmanın amaçları,

- 1- İskemik inmenin ilk 36 saatinde EKG değişikliklerine göre atrial fibrilasyon tahmininde Holter monitorizasyonuna uygun hasta grubunu oluşturmak,
- 2- İskemik inme geçiren hastalarda, serum paraoksonaz seviyesinin ölçümü ile aterosklerotik; Holter monitorizasyonu ile kardiyoembolik etyolojiyi öngörmek,

3- EKG’de P dispersiyonu ve paraoksonaz aktivitesi ölçümü ile inmenin olası etyolojisine yönelik yapılacak tetkiklerin maliyet-fayda oranına göre planlanmasına katkıda bulunmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnme Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre inme, vasküler nedenlere bağlı fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ile karakterize klinik bir sendromdur.¹

2.2. İnme İnsidansı

Çeşitli klinik çalışmalarda yıllık inme insidansı 55-64 yaş arası 1.7-3.6/1000 kişi, 65-74 yaş arası 4.9-8.9/1000 kişi, 75 yaş üzeri 13.5-17.9/1000 kişi olarak belirtilmiştir.⁵

Tüm inme olgularının %3-5'ini oluşturan 45 yaş öncesi inme insidansına yönelik yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Nencini ve ark. 15-45 yaş arası inme insidansını 10/100000 olarak bildirmiştir.⁶

2.3. İnme Sınıflandırması

İnmeler nöroradyolojik, kardiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal tetkikler göz önüne alınarak; serebral iskemi (%60-80), intraserebral kanama (%10-15), subaraknoid kanama (%3-10) olmak üzere 3 ana grupta toplanmıştır.⁷

1993 yılında yayınlanan TOAST (Trial of Org.10172 in Acute Stroke Treatment) çalışmasında kullanılan sınıflandırmaya göre inmeler, etyolojik olarak da alt gruplara ayrılmıştır. Buna göre iskemik inmelerdeki etyoloji,

1 - Büyük arter ateroskleroza

2 - Kardiyoembolizm

3 - Küçük damar oklüzyonu (lakün)

4 - Diğer belirlenebilir nedenler

5 - Nedeni belirlenemeyenler olarak sınıflandırılmıştır.

2.4. İnme Risk Faktörleri

İnmeye bağılı ölümler ve sakatlıklar nedeniyle inme risk faktörlerinin belirlenmesi toplum sağlığı ve dolayısıyla ülke ekonomisi açısından önemlidir. Ayrıca belirlenebilen bütün risk faktörleri yaşa göre ve diğer risk faktörleri ile beraberliklerine göre değerlendirilerek rölatif risk oranları da akılda tutulmalıdır.

2.5. İnme Risk Faktörlerinin Sınıflandırılması

2.5.1. Değiştirilemeyen risk faktörleri

- Yaş
- Cinsiyet
- Irk
- Aile öyküsü

2.5.2. Değiştirilebilen risk faktörleri

a) Kesinleşmiş faktörler

- hipertansiyon
- diabetes mellitus, hiperinsülinemi ve glukoz intoleransı
- kalp hastalıkları
- hiperlipidemi
- sigara
- asemptomatik karotis stenozu
- orak hücreli anemi

b) Kesinleşmemiş faktörler

- alkol kullanımı
- obezite

- beslenme alışkanlıkları
- fiziksel inaktivite
- hiperhomosisteinemi
- ilaç kullanımı ve bağımlılığı
- hormon tedavisi

i) oral kontraseptif kullanımı

ii) hormon replasman tedavisi

- hiperkoagülabilite
- fibrinojen
- inflamasyon

2.6. Paraoksonaz

Oksidatif stres altında lipid peroksidasyonu sadece LDL'de değil HDL'deki lipidlerde de meydana gelmektedir. Üçyüz ellidört aminoasitten oluşan bir protein olan paraoksonazın hem LDL'yi hem de HDL'yi oksidasyondan koruduğu bildirilmiştir. HDL'nin LDL oksidasyonu üzerine koruyucu etkisinin öncelikle paraoksonazdan kaynaklandığı düşünülmektedir.

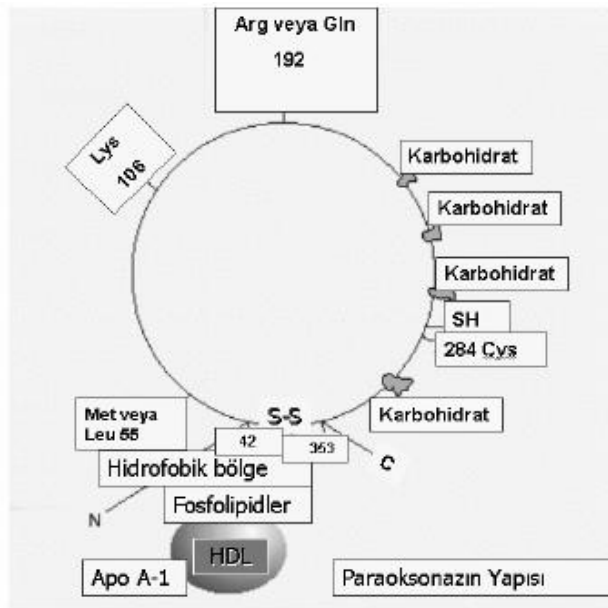
2.6.1. Paraoksonaz tanımı

Paraoksonaz (PON) 354 aminoasitten oluşan 43 kDa ağırlığında bir proteindir. Karaciğerde sentezlenip dolaşıma salınır. Serumda HDL üzerinde lokalize şekilde bulunur. Paraoksonaz ismi, bir insektisid olan *parathion*un metaboliti *paraoksonu* hidrolize edebilme yeteneğinden gelmektedir. Dolaşıma geçen organofosfatlara bağlanarak tümünü hidrolize edebilir.³

2.6.2. Paraoksonaz aktivitesi ve metabolik fonksiyonları

PON'ın HDL'nin bir bileşeni olduğu ve HDL'nin lipid peroksidlerini metabolize ederek LDL üzerinde birikimlerini engelleme yeteneğinde önemli rol oynadığına dair çalışmalar yayınlanmıştır.⁸ HDL üzerinde bulunan ve hidrolitik aktivite gösteren enzimler içinde, lipid peroksidlerin LDL'ye ulaşmadan yıkımını sağlayan başlıca enzim PON'dır.⁴

PON aktivitesi kısıtlanmış farelerde aterosklerozun arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.⁹ Ayrıca vasküler olaylarda düşük PON aktivitesi saptanmıştır.¹⁰ Bu nedenle PON antioksidan ve potansiyel bir anti-aterogenetik enzim olarak görev yapmaktadır. Bazı deneysel çalışmalarda PON aktivitesindeki düşüşün inflamatuvar bir cevap olduğu gösterilmiştir.



Şekil 1: İnsan serum paraoksonaz (PON) enziminin yapısı¹¹

(Arg: Arginin, Cys: Sistein, Gln: Glutamin, Leu: Lösin, Lys: Lizin, Met: Metiyonin)

PON'ın sekresyon sonrası, oksidan hasar bölgelerine geçişi şu şekilde sıralanabilir:¹²

- 1) PON sekresyondan sonra hepatosit plazma membranına bağlanır. PON'ın N-terminali, HDL fosfolipidlerine bağlanır ve apoA-I ile stabilize edilir. HDL hepatositlerden uzaklaştırılır.
- 2) PON intravasküler alana HDL ile beraber girer.

3) Plazmadaki PON, HDL' nin apo A1 aracılığıyla kolesterol toplanması esnasında N-terminali aracılığıyla endotel, interstisyum ve düz kas fosfolipidlerine diffüze olur.

4) Böylece LDL birikim ve oksidan hasar bölgelerine girer.

2.7. P dispersiyonu

Çalışmaya katılma kriterlerine uyan hastaların tümüne başvuru esnasında EKG çekilmiş, P dispersiyonu hesaplamaları bu EKG'ler temel alınarak yapılmıştır. Bütün standart 12- kanallı EKG'ler, hasta supin pozisyonda iken, 12- kanallı cihaz kullanılarak, 25 mm /s ve 1 mV /cm kâğıt hızında yapılmıştır(Nihon Kohden Cardiofax Q, Europe GmbH, Rosbach, Almanya).

2.7.1. P dispersiyonunun tanımı

P dispersiyonu, maksimum ve minimum P dalgası süresi farkıdır. Birimi milisaniye (ms)'dir.

$$Pd = P_{max} - P_{min}$$

P dalgasının başlangıcı olarak, P dalgası pozitif olduğunda izoelektrik hattan yukarı doğru olan ilk hareket noktası, P dalgası negatif olduğunda izoelektrik hattan aşağıya doğru olan ilk hareket noktası alınmaktadır. P dalgasının sonlanma noktası, P dalgasının (negatif ya da pozitif) tekrar izoelektrik hatta döndüğü nokta olarak kabul edilmektedir.

2.7.2. P dispersiyonunun klinik açıdan anlamı

P dalgası maksimum süresinin ≥ 110 ms olması interatriyal iletinin; P dispersiyonunun ≥ 40 ms olması sinüs impuls dağılımının bozukluğunu gösterir.¹³

P dalgası anormallikleri, sol atriyal dilatasyonu, sol atriyal hipertansiyonu ve ileti bozukluğunu yansıtır. Bu nedenle P dalgası süresinin uzaması ve dispersiyonu, intra- ve inter-atriyal ileti zamanı uzaması ile sinüs impulsunun homojen olmayan dağılımını göstermede kullanılır. Bunlar fibrilasyona eğilimli atriumun özellikleridir.¹⁴

Standart 12-kanallı EKG’de P-dalgası süresinin uzaması (örneğin P dispersiyonu) atriyal fibrilasyonun (AF) bir göstergesidir. P dispersiyonu paroksizmal AF’nin persistan AF’ye dönüşümünün klinik olarak yardımcı bir göstergesidir.

Bu çalışmadaki amaç, iskemik inme ile başvurmuş hastalarda serum paraoksonaz aktivitesi ölçümü ile aterotrombotik, Holter-EKG monitorizasyonu ile kardiyoembolik etyolojiye yönelik taramanın yapılmasıdır. Böylece, inme etyolojisinde kullanılabilecek ve etyoloji hakkında kısa sürede net bilgi verebilecek parametrelerin araştırılması amaçlanmıştır

3. GEREÇ VE YÖNTEM

MÜTFH Nöroloji polikliniği ve servisine akut inme belirti ve bulguları ile başvuran hastalar, Haziran 2009 ile Ocak 2010 tarihleri arasında prospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri;

- Dünya Sağlık Örgütü tanı kriterlerine göre iskemik inme tanısı almış olmak¹,
- İskemik inme belirti ve bulguları oluşmasından sonraki ilk 36 saat içinde başvurmuş olmak.

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- Ateş, lökositoz veya diğer infeksiyon bulgularının varlığı,
- Hemorajik inme saptanması,
- Holter monitorizasyonu yapılan hastalarda, P dispersiyonuna neden olabilecek ilaç veya antiaritmik ilaç kullanım öyküsü ve/veya kardiyak ritm bozukluğu bulunması.

MAR-YÇ- 2009-0067 protokol numaralı proje, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/231 sayılı karar ile onaylanmıştır. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır (Ek 1).

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, şikayetlerinin başlangıç zamanı, özgeçmişleri, kullandıkları ilaçlar sorgulandı (Ek 2).

Tüm hastalarda, iskemik inmenin ilk 36 saati içinde spektrofotometrik yöntemle serum paraoksonaz aktivitesi ölçümü, EKG ve Holter- EKG monitorizasyonu yapıldı. İnme sonrası ateş, enfeksiyon veya inflamasyon belirti ve bulguları olmayan hastalara 5. günde; bu bulguları gösteren hastalara ise 5. günden sonra, tıbbi açıdan stabil oldukları bir dönemde spektrofotometrik yöntemle serum paraoksonaz aktivitesi ölçümü ve Holter- EKG monitorizasyonu tekrarlandı. Belirlenen kriterlere uyan, yaşları 46 ile 89 arasında değişen (ortalama 67,1±9,6) hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 17'si kadın, 36'sı erkek idi.

3.1. Biyokimyasal Çalışmalar

3.1.1. Kan örneğinin alımı

Semptom başlangıcından sonraki ilk 36 saat içinde, hastaneye başvuru anında hastalardan SST™ (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA) jel seperatörlü plastik tüplere, yaklaşık 4 cc kan örneği alındıktan sonra 5000 c/dak devirde, 15 dakika santrifüj edilerek serum ve plazma ayrıldıktan sonra epandorflara eşit bölünen serum, (-)20 derecede donduruldu. Bu örneklerden serum paraoksonaz

aktivitesi ölçümü, spektrofotometrik yöntemle (Hewlett-Packard 8453 UV- Visible) yapıldı.

3.1.2. Spektrofotometrik yöntemle enzim aktivitesi ölçümü

Serum paraoksonaz aktivitesi, 0.1 mol/L Tris- HCl tamponunda, pH 8.5, 1 mmol/L CaCl_2 , 2 mol/L NaCl ve 40 μL serum içeren reaksiyon ürününe 1.2 mmol/L paraokson (0,0-dietil-0-p-nitrofenil-fosfat; Sigma chemical Co.) ilavesiyle ölçüldü. Reaksiyon boyunca p-nitrofenol oluşumu, 37°C 'de, 412nm'de absorpsiyonu monitorize edildi. Bir ünite paraoksonaz aktivitesi, belirtilen şartlar altında, dakikada oluşan 1 μmol p-nitrofenol olarak tanımlandı.¹⁵⁻¹⁷

Paraoksonaz Reaksiyonu: Organofosfat bileşiklerinden paratizonun aktif katabolik metaboliti olan paraokson (o,o-dietil-o-p-nitrofenil fosfat), enzime adına verdiği gibi, aktivite tayininde de en çok kullanılan substratlardan birisidir.¹⁸

PON1'in hidrolik aktivitesiyle açığa çıkan paranitrofenol veya fenolün konsantrasyonu üzerinden, PON1 aktivitesi spektrofotometrik olarak tayin edilebilmektedir.¹⁹

3.2. Holter-EKG monitorizasyonu

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan hastalara semptom başlangıcından sonraki ilk 36 saatte bazal; 5.gün veya sonrasında kontrol olmak üzere, 24 saatlik Holter-EKG monitorizasyonu yapıldı.

Hastaların 24 saatlik EKG kayıtları üç kanallı SyneScope adlı holter yazılım programı (SyneScope, Sorin Group, ELA Medical, Milan, İtalya) ile incelendi.

Taşıaritmilerin sınıflandırılmasında aşağıda belirtilen tanımlamalar göz önünde tutuldu:^{20,21}

1. Atriyal fibrilasyon (AF): ani başlayan taşikardi; birlikte en az 3 siklus boyunca fibrilasyon dalgaları görülmesi ya da ayırt edilebilen P dalgalarının olmaması ve tamamen düzensiz ventriküler yanıt varlığı
2. Ventriküler ektopi (VE): atrioventriküler disosiasyon, P ve QRS kompleksleri ve ritm düzensizliğinin atrial deşarjın ventriküle bağlı olduğunu göstermesi (AV disosiasyonu veya ventriküloatriyal blok), kompensatuar pause varlığı, sol aks deviasyonu, belirli QRS kompleksi kontürü varlığı, $\text{QRS} > 120 \text{ ms}$ ve capture/füzyon vurularının olması.

3. Supraventriküler ektopi (SVE): QRS<120 ms olması, P-QRS ilişkisinin 1:1 olması

4. SVE run: Üst üste 3 atımdan fazla SVE izlenmesi

5. VE run: Üst üste 3 atımdan fazla VE izlenmesi

Tüm taşiaritmilerin süresi ve ventriküler yanıtlar (ventriküler hız) ölçülüp kaydedildi.

Holter-EKG elektrodlarının montajı sırasında oluşabilecek artefaktları önleyebilmek için derinin kuruya yakın derecede nemli ve tercihen tüysüz olmasına dikkat edildi. Terlemeye bağlı artefakt oluşumunu önlemek için, Holter-EKG monitorizasyonu boyunca, ortam ısısının 23–25 °C arasında olmasına dikkat edildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS(Statistical Package for Social Sciences) for Windows (versiyon 17.0, SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı.

Nümerik değişkenlerin tanımlayıcı analizlerinde aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri, kategorik değişkenlerin analizinde yüzde oranları kullanıldı.

Verilerin karşılaştırılmasında parametric test olarak Student's T-testi, non-parametrik test olarak Mann-Whitney U testi ve ayrıca Pearson korelasyon analizleriyle Wilcoxon, Ki-kare ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. İstatistiksel olarak sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık açısından ise *p* değerinin 0.05'ten küçük olması şartıyla değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1 Klinik Özellikler

Hasta grubunu oluşturan 53 kişinin (17 kadın, 36 erkek) yaş ortalaması $67,1 \pm 9,6$ idi. 13 hastada (%24,5) sigara, 4 hastada (%7,5) alkol, 8 hastada (%15,1) statin kullanım öyküsü mevcuttu. DM öyküsü 21 hastada (%39,6), hipertansiyon öyküsü 35 hastada (%66), hiperlipidemi öyküsü 20 hastada (%37,7), AF öyküsü 3 hastada (%5,7), kronik böbrek yetmezliği öyküsü 2 hastada (%3,8), KKY öyküsü 4 hastada (%7,5), KAH öyküsü 12 hastada (%22,6) mevcuttu. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1 'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri.

Cinsiyet (Kadın/Erkek)	17 /36
Yaş (yıl)	$67,1 \pm 9,6$

Lezyon lokalizasyonuna göre sınıflandırmada 34 (%64,2) hastada ön sistem, 15 (%28,3) hastada arka sistem, 4 hastada (%7,5) watershed infarktları mevcuttu. İnme etyolojisinin TOAST sınıflandırmasına göre 11 hastada (%20,8) büyük damar, 15 hastada (%28,3) küçük damar, 10 (%18,9) kardiyembolik, 15 hastada (%28,3) bilinmeyen, 2 hastada (%3,8) diğer nedenlere bağlı infarkt izlendi. Hastaların klinik özellikleri Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların klinik özellikleri.

	n (%)
Özgeçmiş	
Sigara	13 (24,5)
Alkol	4 (7,5)
DM	8 (15,1)
HT	35 (66)
HL	20 (37,7)
AF	3 (5,7)
KBY	2 (3,8)
KKY	4 (7,5)
KAH	12 (22,6)
Lezyon lokalizasyonu	

Ön sistem	34 (64,2)
Arka sistem	15 (28,3)
Watershed	4 (7,5)
TOAST etyolojik sınıflaması	
Büyük damar	11 (20,8)
Küçük damar	15 (28,3)
Kardiyoembolik	10 (18,9)
Bilinmeyen	15 (28,3)
Diğer	2 (3,8)

4.2. Biyokimyasal Çalışmalar

4.2.1. Serum paraoksonaz aktivitesi çalışmaları

Çalışmaya alınan hastalardan serum PON aktivitesi için indeks kan alınma zamanı semptom başlangıcından sonraki ortalama 2 saat, kontrol kan alınma zamanı ise ortalama 13 gün olarak bulundu. Hastalardan kan alınma zamanları ve serum PON aktivite ortalamaları Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların kan alınma zamanları ve serum PON aktivite ortalamaları.

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standard Sapma
Yaş (yıl)	53	46,00	89,00	67,18	9,69
İlk kan alım zamanı (saat)	53	2,00	72,00	21,50	20,46
Kontrol kan alım zamanı (gün)	51	3,00	60,00	13,15	13,74
İlk PON değeri (U/l)	53	11,00	329,66	121,27	75,94
Kontrol PON değeri (U/l)	51	32,00	378,00	143,43	82,26

İndeks serum PON aktivitesi ortalama 113,29 U/l, kontrol serum PON aktivitesi ortalama 143 U/l olarak bulundu. 2 hasta, takip sırasında kaybedildiğinden kontrol PON değerleri ölçülemedi. Toplam hasta grubundan 2 hasta çıkarıldığında tekrarlanan istatistiklerde PON aktivitesinde, başlangıca göre kontrol değerlerde istatistiksel olarak anlamlı değerler elde edildi.

Semptom başlangıcında indeks ve sonrasında kontrol olarak alınan serum PON aktiviteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p=0,037$). Bir akut faz reaktanı olarak, akut inflamatuvar cevabın bir parçası olarak serum

seviyesinde akut fazda izlenen PON aktivitesindeki düşüş, sedimentasyon değerinden bağımsızdı. Serum PON değeri ortalamaları Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Serum PON değeri ortalamaları.

	N	Ortalama	Standard Sapma
İlk PON değeri (U/l)	53	113,29	65,39
Kontrol PON değeri (U/l)	51	143,43	82,26

Çalışmaya alınan hastaların ortalama total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid değerleri sırasıyla 194, 120, 44,155 mg/dL olarak bulundu. Serumda HDL'ye bağlı olarak taşınan PON'un aktivitesi ile serum HDL konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (indeks PON için $p=0,17$; kontrol PON için $p=0,11$). Serum PON değeri ile total kolesterol ($p=0,59$), LDL ($p=0,16$) ve trigliserid ($p=0,18$) düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı.

Tablo 4.5. Hastaların PON ve serum kolesterol değerlerinin dağılımı.

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standard sapma
Total kolesterol (mg/dL)	53	89,00	354,00	194,79	42,33
LDL (mg/dL)	53	51,00	238,00	120,37	33,82
HDL (mg/dL)	53	20,00	137,00	44,09	17,90
Trigliserid (mg/dL)	53	62,00	414,00	155,03	68,65

Serum HDL değerinin PON aktivitesi ile ilişkisinin araştırılması amacıyla hastalar, HDL değeri ≤ 40 mg/dL ve >40 mg/dL olarak iki gruba ayrıldı. Ancak, gruba göre uygulanan korelasyon analizleri, Kruskal-Wallis ve Ki-kare testlerine göre de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Serum PON aktivitesi ile serum HDL seviyesi ilişkisi Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6 Serum PON aktivitesi ile HDL ilişkisi.

	HDL	N	Ortalama	Standard sapma	p
İlk PON değeri	40 mg/dL üstü	29	118,49	65,05	0,772
	40 mg/dL altı	24	124,63	88,69	0,185
Kontrol PON değeri	40 mg/dL üstü	29	152,98	83,40	0,346
	40 mg/dL altı	22	130,82	80,89	0,956

Serum PON aktivitesi ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (indeks PON için p=0,204; kontrol PON için p=0,552).

Tablo 4.7. PON aktivitesi ile cinsiyet ilişkisi.

	Cinsiyet	N	Ortalama	Standard Sapma	p
İlk PON değeri	Erkek	36	119,59	83,51	0,204
	Kadın	17	124,82	58,91	
Kontrol PON değeri	Erkek	34	132,13	76,26	0,552
	Kadın	17	166,02	91,31	

PON aktivitesi ile inme etyolojisi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (indeks PON için p= 0,267; kontrol PON için p= 0,075).

Tablo 4.8. PON aktivitesi ile inme etyolojisi ilişkisi.

	İnme etyolojisi	N	Ortalama	Standard Sapma	Minimum	Maksimum	p
İlk PON değeri	Büyük damar	11	90,76	46,11	24,32	161,64	0,267
	Küçük damar	15	153,99	70,49	25,66	252,15	
	Kardiyoembolik	10	115,20	80,52	35,03	266,25	
	Bilinmeyen	15	120,57	89,13	29,61	329,66	
	Diğer	2	79,21	96,46	11,00	147,42	
	Toplam	53	121,27	75,94	11,00	329,66	
Kontrol PON değeri	Büyük damar	11	110,80	64,20	32,00	225	0,075
	Küçük damar	15	187,06	81,88	43,00	302	
	Kardiyoembolik	10	158,71	107,59	39,00	378	
	Bilinmeyen	13	114,39	54,33	34,00	192	
	Diğer	2	107,91	87,04	46,00	169	
	Toplam	51	143,43	82,26	32,00	378	

PON aktivitesi ile lezyon lokalizasyonu arasında ilişki saptanmamıştır (indeks PON için $p=0,160$; kontrol PON için $p=0,240$).

Tablo 4.9. PON aktivitesi ile lezyon lokalizasyonu ilişkisi.

	Lezyon lokalizasyonu	N	Ortalama	Standard Sapma	Minimum	Maksimum	<i>p</i>
İlk PON değeri	Ön sistem	34	133,83	77,28	24,32	329,66	0,160
	Arka sistem	15	108,16	74,92	11,00	319,94	
	Watershed	4	63,68	31,82	35,03	107,27	
	Toplam	53	121,27	75,94	11,00	329,66	
Kontrol PON değeri	Ön sistem	33	152,07	81,88	32,00	302,00	0,240
	Arka sistem	14	141,69	86,61	46,00	378,00	
	Watershed	4	78,18	47,35	39,00	146,00	
	Toplam	51	143,43	82,26	32,00	378,00	

4.3. Holter- EKG monitorizasyonu

Tüm hastalardan 19'una (%35,8) Holter-EKG monitorizasyonu yapıldı. İndeks EKG'de P dispersiyonu hesaplandı. Elde edilen P-dalgası dispersiyon değerleri ile Holter- EKG monitorizasyonunda saptanan ektopiler arasındaki ilişki araştırıldı. Korelasyon analizlerinde P dispersiyonu ile ektopi veya AF arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Ayrıca, Holter- EKG monitorizasyonunda izlenen ektopilerin iskemik inmeye neden olan lezyonun lokalizasyonu ve lateralizasyonu ile ilişkisi de değerlendirildi, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 4.10. İndeks Holter ile kontrol Holter-EKG monitorizasyonlarında izlenen minimum ve maksimum kalp hızı değerleri.

	N	Ortalama	Standard Sapma	Minimum	Maksimum
İndeks HOLTER ortalama Kalp Hızı	53	25,7547	35,42267	,00	99,00
Kontrol HOLTER ortalama Kalp Hızı	51	27,3396	37,34555	,00	93,00

Tablo 4.11. Holter-EKG monitorizasyonu ile lezyon lateralizasyonu (sağ/sol) ilişkisindeki p değerleri (Mann-Whitney U, Wilcoxon).

	İndeks Holter	Kontrol Holter
Ortalama Kalp Hızı	0,773	0,650
Ventriküler Ektopi	0,536	0,773
Supraventriküler Ektopi	0,967	0,902
Atrial Fibrilasyon	0,340	0,340

Tablo 4.12. Holter-EKG monitorizasyonu ile lezyon lokalizasyonu ilişkisindeki p değerleri (Ki-kare, Kruskal-Wallis).

	İndeks Holter	Kontrol Holter
Ortalama Kalp Hızı	0,845	0,725
Ventriküler Ektopi	0,882	0,184
Supraventriküler Ektopi	0,541	0,334
Atrial Fibrilasyon	0,899	0,325

5. TARTIŞMA

Son yıllarda kardiyovasküler olaylarda, oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkili pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. Bunların tümünün endotel hasarı veya disfonksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bir hastalık ile ilişkilendirilen tüm risk faktörlerinin geçerlilikleri, genotip, fenotip ve kliniğin birlikte değerlendirilmesi ile mümkün olmaktadır. Bu yaklaşımla, bu çalışma, PON aktivitesindeki düşmenin inme patogeneziindeki rolünü aydınlatmak üzere tasarlanmıştır. Hastalığa yatkınlığın belirlenmesi açısından PON aktivitesi ölçümü diğer yazarlar tarafından da vurgulanmıştır.²² Kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylarda düşük paraoksonaz aktivitesi bildirilmiştir, bu yüzden iskemik inmede PON aktivitesinin araştırılması planlanmış ve düşük bulunması öngörülmüştür. Korelasyon analizi ile hesaplanan PON aktivitesi oranı iskemik inme akut fazında düşme eğilimindedir.

PON, hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip bir ester hidrolazdır. Fizyolojik substrat(lar)'ı henüz tanımlanamayan PON, insektisit ve sinir gazı yapımında yaygın olarak kullanılan organofosfat bileşiklerinin hidrolizini katalizlediğinden; in vivo zenobiyotik metabolizması ve toksikolojik çalışmalar için büyük önem taşımaktadır. Diğer taraftan, plazmada HDL yapısında bulunduğu belirlendikten sonra; PON'un fizyolojik fonksiyonlarına yönelik çalışmalar giderek artmaktadır. Günümüzde PON'un kardiyovasküler fizyolojideki yeri, lipid ve lipoprotein metabolizmasıyla ilişkisi, potansiyel antiaterojenik etkisi ve peroksidatif hasara karşı antioksidan özellikleri, yoğun bir şekilde araştırılmakta ve gün geçtikçe daha da önem kazanmaktadır.

Aydın M. ve ark tarafından yapılan bir çalışmada PON aktivitesinin iskemik inme geçiren hastalarda, kontrollere göre belirgin olarak azalmış olduğu bulunmuştur.²² Ancak sözü edilen bu çalışmada iskemik inme ve kontrol grubu oluşturulmuş, inme grubundaki PON düşüklüğüne göre PON-inme ilişkisi kurulmuştur. İnme türü ve PON örneklem zamanı hakkında herhangi bir bilgi verilmemiştir.

Mevcut çalışmada enzim aktivitesini etkileyebilecek diğer modifikasyonlar da düşünülmüştür. Bu tip değişiklikler sigara içimi²³ ve diyet gibi eksojen faktörler; gebelik, DM²⁴, inflamatuvar cevap²⁵, hiperkolesterolemi²⁶ gibi fizyolojik ve patolojik durumlar olabilir. PON aktivitesini değiştirebilecek diğer genetik varyasyonlar da çalışma konusu olabilir. DM ve sigara içimi lipid peroksidasyonunda, dolayısıyla da hem inme riskinde artışa hem de PON aktivitesinde azalmaya yol

açabileceğinden, mevcudiyetleri durumunda istatistiksel analiz düzeltmeleri yapılmıştır. PON aktivitesi ile yaş, cinsiyet, sigara veya alkol içimi, serum kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Ateroskleroz ve iskemik inme riski yaşla beraber artış göstermektedir.²⁷

Kontrol grubunun olmayışı ve hasta sayısının azlığı bu çalışmanın kısıtlayıcı yanlarından biridir. Ayrıca, serum PON konsantrasyonunun bir göstergesi olan serum arilesteraz aktivitesinin ve PON polimorfizminin beraber çalışıldığı benzer çalışma planlanabilir. Ancak yapılan çalışmalar göstermiştir ki, PON aktivitesi, serum konsantrasyonundan bağımsızdır ve genetik polimorfizm mevcudiyetinde de aktivite oranlarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmemiştir.²⁸⁻³⁰

Paraoksonaz aktivitesi düşüklüğünün genetik polimorfizmden bağımsız olduğu gösterilmiştir.^{31,32}

Yaş, inme açısından önemli belirteçlerden biri olduğundan, hasta grubunu oluşturanların yaş aralığının istatistiksel olarak anlamlılığına da dikkat edilmiştir. İlerleyen yaşla arttığı bilinen oksidatif stresin PON sentezini azalttığı hem in vitro hem de hayvan modellerinde gösterilmiştir. Buna ek olarak, PON aktivitelerindeki değişikliğin yaş bağımlı olarak azaldığı da gösterilmiştir.³³ Yaşlanma süresince serbest radikal oluşumunda artış, dolaşımda bulunan akut faz reaktanlarında ve CRP'de artışa neden olarak inflamatuvar bir durum oluşturabilmekte, HDL'nin biyokimyasal yapısını bozabilmekte ve bu da vasküler olaylara zemin hazırlamaktadır. Böylece PON aktivitesi, yaşlanmaya bağlı oksidatif stres varlığından etkilenebilmektedir. Çalışmamızda PON aktivitesi ile hasta yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Prospektif bir çalışma olduğundan, saptanan değişikliklerin olaya bağımlı veya rastlantısal olup olmadığı kontrol ölçümlerle gösterilmiştir. Böylece her hasta kendinin kontrolü olmak suretiyle, ölçümlerin tutarlılığı artırılmıştır.

Arteriyel tıkalıcı olayların önemli belirleyicilerinden olan inflamasyon ve oksidatif stresin, PON aktivitesini azaltabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur.³⁴ Diğer yandan, düşük PON aktivitesi oksidatif stres hasarında ve endotel disfonksiyonunda artışa neden olarak akut iskemik inmeye zemin hazırlamaktadır.

İskemik inmenin ateroskleroza bağlı en sık inme tipi olduğu³⁵ ve aterosklerozun da lipidlerin oksidatif modifikasyonu ile başladığı bilinmektedir.³⁶ PON'un HDL ve

LDL'yi fosfolipid oksidasyonundan koruduğu bilinmektedir, bu yüzden anti-oksidan ve anti- aterogenetik olarak rol oynadığı düşünülmektedir.

Serum PON aktivitesi ile HDL kolesterol seviyesi arasındaki ilişki güçlü değildir. Bunun sebebi HDL altgruplarının varlığı olarak açıklanmaktadır.³⁷ Lipoprotein metabolizma bozukluklarının uç örneklerinden biri olan Tangier hastalığı'nda, serum PON seviyesi saptanamayacak kadar düşük bulunmuştur, ancak bu düşüklük her hastada geçerli değildir. Bu durum bazı HDL eksikliği durumlarında prematür koroner arter hastalıklarına rastlanıp bazılarında rastlanmaması ile de ilişkili olabilir.³⁸ Çalışmamızda serum PON aktivitesi HDL düzeylerinden bağımsız olarak bulunmuş, korelasyon analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmamıştır.

Bazı deneysel çalışmalarda, inflamatuvar cevabın bir parçası olarak serum paraoksonaz aktivitesinde düşüklük izlenebileceği bildirilmiştir.³⁹⁻⁴¹ PON aktivitesindeki kronik düşüşten çok akut düşmelerin LDL oksidasyonunu tetiklediği, mevcut ateromatöz lezyon üzerinde köpüksü hücre oluşumuna yol açıp fibröz kılıfta rüptür sonucu iskemik olayı başlattığı varsayılabilir.⁴² Çalışmamızda, serum PON aktivitesi düzeyinin inmenin ilk 36 saatinde düştüğü, 5.günden sonraki kontrol ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiği saptanmıştır. Bu durum, serum PON aktivitesinin inflamatuvar cevabın bir parçası olduğu bilgisini vermektedir. Ancak bu akut faz reaksiyonunun aterotrombotik inme alt grubunda daha belirgin olduğu bu çalışmada gösterilememiştir.

Oksidatif stres altında lipid peroksidasyonu sadece LDL'de değil; HDL'deki lipidlerde de meydana gelmektedir.⁴⁴⁻⁴⁶ PON1'in hem LDL'yi, hem de HDL'yi oksidasyondan koruduğu bildirilmiştir.⁴⁷

PON'un HDL vasıtasıyla antioksidan etkiye katkıda bulunduğu ve HDL'nin inhibitör etkisinde, metal iyon şelasyonu ve/veya peroksidaz benzeri aktivite ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir.

HDL-PON, uzun zincirli okside fosfolipidleri hidroliz edebilme yeteneğine sahiptir.⁴⁸ HDL'nin LDL oksidasyonu üzerine koruyucu etkisinin öncelikle PON'dan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca, PON1'in makrofajlardan kolesterol çıkışını artırdığı da bildirilmiştir.⁴⁹

Son yıllarda yapılan çalışmalarla, aterosklerozun patogenezinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Serumda bulunan LDL, oksidasyona maruz

kalarak aterojenik sekli olan okside LDL formuna dönüşmekte ve okside ürünlerin makrofajlarda birikimiyle köpük hücreleri oluşmakta; böylelikle endotelyumda yağ çizgileri meydana gelmektedir. Son olarak da aterom plağı gelişmektedir.⁵⁰ Bu sürecin, başlangıç aşamasında serum PON aktivitesinin koruyucu rol oynadığını ileri sürülmüştür. Bu nedenle, LDL'nin oksidatif modifikasyonunun PON tarafından önlenmesi ateroskleroza karşı savunmada öncelikle gereklidir.⁴⁷

PON1, sadece lipoproteinlerle ilişkili peroksidlerin (kolesteril linoleat hidroperoksidler) değil, aynı zamanda H₂O₂ üzerine de etkilidir. H₂O₂ ateroskleroz oluşumu sırasında arteriyel duvar hücreleri tarafından üretilen baslıca reaktif oksijen metabolitidir ve oksidatif stres sırasında daha potent radikallere dönüştürülerek LDL oksidasyonuna neden olur. HDL ile ilişkili PON1'in H₂O₂'yi hidroliz edebilme özelliği ateroskleroz sırasında oluşan oksidanların elimine edilmesinde önemli rol oynayabilir.⁵¹ Ayrıca, Tip 1 Diyabetes Mellitus'lu⁵² ve kronik renal yetmezlikli hastalarda⁵³ PON1 aktivitelerinin düştüğü bildirilmiştir. Ancak çalışmamızda, DM ve KBY'li hastalarda ölçülen PON düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük izlenmemiştir. Bu durum örneklemin ve örneklem içinde söz konusu hastalıkların az sayıda olmasına bağlanabilir.

LDL'nin oksidasyonu, aterosklerozun başlangıcı ve oluşumunda anahtar noktadır.⁵⁴ Antiaterogenetik bir mediatör olarak HDL hem kolesterol transportunu geri çevirerek hem de LDL'yi oksidasyondan koruyarak görev yapar.^{55,56} HDL'nin bu antioksidan özelliği, HDL'ye bağlı bir enzim olan PON'a bağlanmaktadır.⁵⁷⁻⁵⁹ Koroner arter hastalıkları ile PON aktivitesi arasındaki ilişkiyi gösteren en inandırıcı çalışmalar hayvan deneyleridir. PON aktivitesi genetik olarak arttırılmış sıçanların, azaltılmış olanlara göre, ateroskleroza dirençli oldukları izlenmiştir.^{60,61} Özetle, serebrovasküler olay geçirmiş olan hastalarda serum PON aktivitesinin düştüğü gösterilmiştir. Bu durum, aterosklerotik olaylar ile enzim arasındaki ilişkiyi göstermesi açısından anlamlıdır. Daha da önemlisi, yüksek serum HDL konsantrasyonunun, HDL bileşenleri tarafından modüle edilebileceği ve tahmini koruyucu özelliklerinin değişebileceği de gösterilmiştir.

Sigara içiminin PON aktivitesini inhibe ettiği in vitro olarak gösterilmiştir.⁶² Ancak çalışmamızda sigara içimi ile PON aktivitesi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca lipid, lipoprotein veya apolipoprotein düzeylerinin de PON aktivitesi ile zayıf ilişkili olduğu bilinmektedir.⁶³⁻⁶⁶ Lipoprotein ve apolipoprotein düzeylerinin PON aktivitesi ile beraber ölçüldüğü çalışmalar planlanabilir.

Lipid düşürücü ajanların kullanımıyla paraoksonaz aktivitesinde artma olabileceği bilinmektedir. Statinlerden özellikle simvastatinin⁶⁷, fibratlardan ise siprofibratın⁶⁸ PON aktivitesi üzerine etkilerini bildiren yayınlar mevcuttur. Bu etki, muhtemelen, oksidatif stresin farmakolojik tedaviyle azaltılmasına bağlıdır.⁶⁹⁻⁷¹ Çalışmamızda, statin kullanan ve kullanmayan hastalar arasında serum PON aktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Atriyal fibrilasyon (AF) 65 yaş üzerindeki insanların % 0.19'unda görülen ve klinikte en sık rastlanan kronik aritmidir. Etiyolojisinde çok çeşitli faktörler ve hastalıklar rol almakla birlikte yapısal kalp hastalığının görülmediği genç insanlarda da ortaya çıkabilir. Bu durum idiyopatik (lone) AF olarak değerlendirilir. Etiyolojisinde rol oynayan hastalıklar veya süreçler AF'nin temel fizyopatolojisini de açıkladığı için bu faktörlere kısaca değinmek gerekir. AF'nin başlaması için birbirinden kimi noktalarda bağımsız kimi noktalarda ise birbirine bağımlı olan 3 temel faktörün bir araya gelmesi gerektiğidir. Bunlar yapısal "remodelling", elektriksel "remodelling" ve başlatıcı faktör, yani "atriyal ekstra atım – ektopik atım ve veya atriyal taşikardi ve hatta atriyal flutter" olarak sıralanabilir. Özellikle yapısal ve bir noktaya kadar elektriksel remodelling "hassas doku" olarak nitelenebilen, AF'nin başlaması ve sonra da kronikleşebilmesi için uygun zemine sahip atriyumu oluştururlar. AF atağı hemen daima atriyal ektopik atımlar sonrasında ortaya çıkar. AF'yi başlatan erken atımların ikilenme aralığının (coupling interval) AF atağını başlatmayan ektopik atımların ikilenme aralığına göre daha kısa olduğu gösterilmiştir.

Elektriksel "remodelling" atriyum dokusunun hızlı atriyal ritime karşı gösterdiği bir savunma mekanizmasıdır. AF veya düzenli bir taşikardi esnasında hücre içine kalsiyum akışı artar. Yüksek Ca^{++} hücre için öldürücü olduğu için buna kısa sürede $I_{Ca^{++}}$ akımını azaltarak yanıt verilir, ancak bu durumda aksiyon potansiyeli süresi, refrakter periyod ve dalga boyu kısalır ve AF'ye yatkınlık artar. Uzun dönemde ise L tipi Ca^{++} kanallarının da ekspresyonu azalır (bu kanallar aksiyon potansiyelinin plato fazından ve atriyum kontraksiyonundan sorumludur). Ek olarak Na^{+} akımı azalması (ileti hızını yavaşlatır) ve intersellüler birleştirici kanal proteini Connexin 40 azalması da gözlenir. Bu şekilde atriyal dalga boylarında oluşan heterojen azalmalar AF'nin sebat etmesini ve tekrar indüklenmesini kolaylaştırır. Fakat *"reentri gelişmesine izin veren hassas atriyumun"* oluşmasından asıl sorumlu olan yapısal değişikliklerdir. AF'li

hastaların otopsilerinde atriyumların yoğun fibrotik değişiklikler gösterdiği saptanmıştır. Bu değişiklikler en çok konjestif kalp yetersizliği, yaşlılık ve mitral kapak hastalığı ile ilişkilidir. Aslında yapısal değişikliğe neden olan birçok hastalık ya da klinik durum vardır ve hemen hepsi aynı son noktayı oluştururlar.

Bu yapısal değişiklikler atriyumlarda yağlı metamorfoz, fibrozis, atriyal miyokardda hipertrofi ve atrofi, bazı infiltratif hastalıklarda infiltrasyon; makroskopik olarak atriyal dilatasyon ve hipertrofi olarak özetlenebilir. Bu değişiklikler elektriksel aktivite açısından nonhomojen anizotropi, farklı refrakterlikler ve farklı ileti hızları anlamına gelir. Bu yapısal değişikliklere neden olan durumlar arasında yaşlılık (en önemli faktör), hipertansif kalp hastalığı, serebrovasküler olaylar, koroner arter hastalığı, postoperatif kalp hastalığı, senil amiloidosis, infiltratif kalp hastalıkları sayılabilir.

Nörolojik olaylarda izlenen EKG değişikliklerinin iskemik kalp hastalıklarını göstermediği, otonom sinir sisteminin kortikal prezentasyonundaki değişikliğe bağlı otonomik disregülasyonun bir sonucu olarak ortaya çıktığı önesürülmektedir. Frontal lobun orbital yüzünde lokalize olan 13 nolu Broadman alanı ve anterior cingulate gyrustaki 24 nolu Broadman alanı kardiyovasküler kontrolü sağlayan kortikal merkezler olarak bilinmektedir.⁷²⁻⁷⁴ Ayrıca insula ve talamusta kardiyopulmoner efferent sonlanmaların bulunduğu hayvan çalışmalarında gösterilmiştir.⁷⁵

Nörolojik olaylarda pek çok EKG değişikliği izlenebilmektedir. İki temel değişiklik aritmiler ve repolarizasyon değişiklikleridir. Nörolojik hastalıklardaki yaşamı tehdit eden EKG değişikliklerinin ana nedeni repolarizasyon değişiklikleri sonucu oluşur. Ventriküler

bir ekstrasistol sonrası period uzayarak ventriküler taşikardi veya fibrilasyon ile sonlanabilmektedir. Aynı durum atriumlar için de geçerlidir.

100 inme hastasının dahil edildiği bir seride %90 oranında EKG değişikliği izlenmiştir. Bu oran kolon kanseri ile izlenen aynı sayıda hasta grubunda %50 olarak bulunmuştur.⁷⁶ Aslında, inme ve koroner arter hastalıklarının ortak risk faktörleri mevcuttur, bu yüzden inme hastalarında izlenen EKG bozuklukları, eşlik eden aterosklerotik koroner hastalığı da gösterebilmektedir. Nörolojik olaylara bağlı kardiyak değişikliklerin oluşumundan sorumlu tutulan mekanizmalar arasında katekolamin artışı, strese bağlı veya bağımsız olarak artış gösteren

steroid seviyeleri ve sinir sisteminin direkt stimölasyonuna bağlı otonomik kardiyovasküler değişiklikler sayılabilir.⁷⁴

P dalgası dispersiyonu paroksizmal AF'ye dönüşümün non-invaziv bir göstergesidir. P dalgası dispersiyonu ayrıca lone AF ve koroner arter bypass cerrahisine gidecek hastaların değerlendirilmesinde; hipertansiyon, hipertrofik kardiyomiyopati ve kronik obstruktif akciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Elektriksel uyarının sinoatrial noddan atrial kas yapısına dağılımıyla oluşan P dalgası, atrium depolarizasyonunu gösterir. Maksimum ve minimum P dalgası süresi farkı olarak tanımlanır. Maksimal yüksekliği 2,5 mm'yi, süresi de 0,12 saniyeyi geçmez. Normalde aVR'de negatiftir. Normal popölasyonda P dalgasının obezite¹²⁴, alkol¹²⁵ veya kafein alımı¹²⁶ gibi faktörlerden etkilenebileceği, iskemik kalp hastalığı olanlarda da diurnal varyasyon gösterebileceėi¹²⁷ bilinmektedir. EKG'de P-dalgası dispersiyonunun 40 ms'den uzun olması sinüs uyarısının düzgün olmayan dağılımını gösterir.

EKG' de P dalgası görölüyor ise sinoatrial blok, atrial fibrilasyon, hiperpotasemi veya junctional ritm akla gelmelidir.⁷⁷

AF'nin re-entri mekanizmasına yatkın yapısı nedeniyle, atrium içinde AF oluşumuna yatkın farklı özelliklerde bölgeler mevcuttur ve P dispersiyonu uzaması, sinüs nodu uyarılarının iletiminde, hem intra- hem de interatrial heterojenisiteyi yansıtmaktadır. Bu yüzden, pek çok klinik durumda P dispersiyonu süresinin uzaması AF gelişiminin bir göstergesidir. Maksimum P dalgası süresinin uzaması ve artmış P dispersiyonu AF gelişiminin bağımsız göstergeleridir.⁷⁸

Nörolojik olaylar sırasında her türlü EKG değişikliği bildirilmesine rağmen, tüm bu değişiklikler iki ana kategoriye ayrılmaktadır: kardiyak disritmiler ve repolarizasyon bozuklukları. Bu iki gruptan, özellikle kardiyak disritmilerin kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir.^{79,80} Repolarizasyon bozukluklarından ise en sık ST segment elevasyonu veya depresyonu, sivri/düzleşmiş veya invert T dalgaları, ve uzun U dalgaları izlenmektedir. Tüm bu değişiklikler kalsiyumun hücre içine aşırı miktarda geçişı sonucu oluşan miyokardın geçici iskemisine bağlıdır.⁸¹ Akut serebrovasküler olaylar sırasında santral sinir sistemi ile kardiyovasküler sistem arasında bir ilişki olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.^{82,83} ST-segmenti ve T-dalgası değişiklikleri inmenin en iyi bilinen EKG değişiklikleri olmasıyla birlikte^{82,84} kardiyak

otonomik değişiklikler de bildirilmiştir.⁸⁵ Bütün bu değişikliklerin temelinde otonom kardiyak kontrol merkezlerinin lezyonuyla ilişkilidir.⁸⁶ İnme sonrası QT dispersiyonu inme sonrası ilk 24 saatte artmakta, inme sonrası 72.saatte normal düzeylere inmektedir.⁸⁷

Atrial ileti zamanının uzaması ve atrium içinde sinüs iletilerinin heterojen düzenlenmesi atriumun fibrilasyonuna neden olmaktadır.⁸⁸⁻⁹¹ Atriumun fibrilasyonunun malign etkileri ventrikülleri ve dolayısıyla da bütün vücudu etkilemesine rağmen AF atriuma sınırlıdır ve ana bulguları atriumda belirgindir. Bu bulgular atrium depolarizasyonu hızında artma ve düzensizleşme, yüzey EKG’de düzenli atrium aktivitesinin izlenmeyiştir. Ventrikül aktivitesindeki düzensizlik sık görülen ancak gerekli olmayan bir eşlik eden durumdur.

Paroksizmal AF tanısı, çalışma başlangıcından önceki 6 ay içinde kimyasal veya elektriksel kardiyoversiyon hikâyesi olmaması ve 12-kanallı EKG’de hem AF hem de sinüs ritmi saptandığında koyulmaktadır.

AF, sol ventrikül sistolik fonksiyonundaki bozulmayı arttırmaktadır.⁹² Bu yüzden gelecekte persistan olabilecek AF’yi öngörebilmek klinik açıdan önemlidir. 12-kanallı yüzey EKG’de saptanan P dalgası süresinde artmış varyasyon paroksizmal AF’nin bir prediktörü olarak bildirilmiştir.^{91,93} Çalışmamızda Holter-EKG monitorizasyonu yapılan 19 hastadan 11’inde (6 hastada iskemik inmenin akut fazında çekilen ilk Holter- EKG’de, 5 hastada ise iskemik inmenin 5. gününden sonra çekilen kontrol Holter- EKG monitorizasyonu sırasında) en az 1, en fazla 2 AF atağı gözlenmiş olup, Holter analizi sırasında rastlanan ektopik atımlar da dahil edildiğinde, inme lokalizasyonu/lateralizasyonu ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. AF türündeki aritmilere ileri yaşlarda daha sık rastlandığı bilindiğinden, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamayışı hasta grubunun nispeten genç olmasına bağlanabilir.

İnmeyi takiben kardiyak aritmilerde izlenen artış, kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.⁹⁴ Hachinski ve Cechetto, deneysel hayvan çalışmalarında, özellikle sağ insuler korteksteki iskemik bir hasarın, artmış sempatik stimülasyona bağlı kalp hızı değişkenliğinde artışa neden olduğunu göstermişlerdir.⁹⁵

Her yıl, yarım milyondan fazla insanda iskemik inme, intraserebral veya subaraknoid hemoraji gibi akut serebrovasküler olaylara rastlanmaktadır.⁹⁶ Bu tür olaylar, elektrokardiyografik değişikliklere, kardiyak ritm bozukluklarına ve iskemik olmayan mekanizmalara bağlı miyokardiyal hasara neden olmaktadır.⁹⁷⁻¹⁰⁸ Bu

EKG değişiklikleri sıklıkla T dalgası bozuklukları olmak üzere, ST segmenti depresyonu veya elevasyonu, U dalgası ve uzun QT intervali olarak özetlenebilir. Bu değişiklikler hem inmenin kendisine hem de eşlik eden kalp hastalığına bağlı olarak gelişebilmektedir. Literatürde inmede oluşan EKG değişiklikleri farklı şekillerde tanımlanmıştır. İskemik EKG değişikliklerinin mortalite ile ilişkisi olduğu, ancak eşlik eden bir kalp hastalığı mevcudiyetinde mortalitenin bağımsız bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir.¹⁰⁹ Dimant ve ark AF ve diğer ileti defektlerinin serebrovasküler olay geçiren hastalarda mortaliteyi 2 ile 5 kat arasında arttırabileceğini göstermişlerdir, diğer EKG bozukluklarının mortalite ile anlamlı ilişkisi bulunmamıştır.¹¹⁰ İnme hastalarında en sık AF olmak üzere pek çok aritmi gözlenebilmektedir.^{111,112} Ancak AF'nin inmede kötü prognoz ile ilişkisi olmadığı bilinmektedir.¹¹³

İnmede lezyon lokalizasyonu ile EKG bozuklukları arasındaki ilişki önceden de araştırılmıştır, ancak sonuçlar çelişkilidir.^{114,115} Tüm EKG bozuklukları, özellikle sağ insüler korteksi içeren infarktlarda daha sık rastlanmaktadır. İnsüler korteks lezyonları iskemik EKG değişiklikleri, aritmiler ve miyositoliz gibi çeşitli kardiyak bozukluklara neden olabilmektedir.¹¹⁴ Çalışmamızda, inmenin lobar ve sağ/sol lokalizasyonu ile ektopi veya AF izlenmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Önceden de belirtildiği üzere, akut serebrovasküler olaylarda EKG'de repolarizasyon anormallikleri, ritm bozuklukları ve nöral- aracılı miyokardiyal hasar şeklinde tanımlanan miyokardiyal hasara rastlanabilmektedir.¹¹⁵ Otonom sinir sisteminde meydana gelen değişikliklerin tüm bu anormallikler ve ritm bozukluklarından sorumlu olduğu düşünülmektedir.¹¹⁶ Bu bozukluklar, inme öncesi de varolan asemptomatik veya tespit edilmemiş primer kalp hastalıklarına da bağlı olabilir.¹¹⁷

Akut inme sonucu oluşan fokal veya global miyokardiyal band nekrozu enzimolojik, ekokardiyografik ve histopatolojik çalışmalarla gösterilmiştir.^{114,117}

İnmeye bağlı EKG değişikliklerinin, önceden mevcut olan kardiyak hastalığa bağlı olanlardan ayrımı önemlidir, çünkü, özellikle ileri yaştaki hasta grubunda, akut koroner sendrom akut inmeye eşlik edebilmektedir. Bu birliktelik oranı %13 olarak bildirilmiştir¹¹⁸, diğer yandan akut koroner sendromun serum belirteçleri akut inmede de yüksek saptanacağından, miyokard infarktüsünü saptamak hem nörolog hem kardiyolog için zorlaşmaktadır. İnme hastalarının 1/3'ünden

fazlasında eşlik eden asemptomatik veya saptanmamış koroner kalp hastalığı mevcuttur.¹⁰⁵

Sonuç olarak, önceden kalp hastalığı öyküsü bulunmayan akut inme hastalarında, iskemi benzeri EKG değişiklikleri ve aritmilere sık olarak rastlanmaktadır. Bu tür değişikliklerin nereden kaynaklandığından çok, bu grup hastalarda aritmi varlığının erken evrede saptanması akut inmede önemlidir.

1909'da ilk tanımlandığından beri AF, en sık rastlanan aritmi tipidir.¹¹⁹ Son yıllarda belirgin bir mortalite ve morbidite nedeni olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 75.000 inmeye neden olarak embolik kaynaklı inmelerin etyolojisinde en sık rol oynayan etkindir ve diğer aritmilerden çok daha fazla hastaneye yatış nedeni olarak rol oynamaktadır.^{120,121} Bu nedenle, iskemik inme etyolojisinde AF tespitine yönelik kolay uygulanabilir ve çabuk sonuç veren tanısal testlere ihtiyaç vardır.

AF ile ilişkili serebrovasküler olaylar yaşlı popülasyonda nispeten sık görülmektedir. Çünkü yaş, AF prevalansında en önemli belirleyicidir. 70 yaş üzerine çıkıldığında % 0,5–1 olan prevalans %10 civarına çıkmaktadır.¹²² Yaşlı popülasyonda yapılan longitudinal bir çalışmada, 5 yıllık periyotta AF prevalansının 55'ten %92 yükseldiği tespit edilmiştir.¹²³ Ayrıca, 50-59 yaş arası inmelerde AF'ye bağlı kardiyembolik inme inme oranı %6.7 iken, bu oran 80-89 yaş arası %36.2'ye çıkmaktadır.¹²⁹

İnme etyolojisinin belirlenmesinde aterosklerotik etyolojiye yönelik serum PON aktivitesi ölçümü, kardiyembolik etyolojiye yönelik geliş EKG'sinde hesaplanan P-dalgası dispersiyonuna göre Holter- EKG monitorizasyonunun öncelikle düşünülmesi önemlidir. Ayrıca, maliyet-etkinlik oranının daha güvenilir bir şekilde saptanabilmesi için geniş ölçekli, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın eksik yönleri aynı yaş grubundaki sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun olmayışı; hasta grubu sayısının azlığı; plazma katekolamin, tirod hormonu, CRP düzeylerinin ölçülmemiş olması; P dispersiyonu ve Holter- EKG monitorizasyonu değerlendirilmesinde inter- ve intraobserver güvenilirliğinin test edilmemiş olması olarak sıralanabilir.

6. SONUÇLAR

1. İskemik inmede serum PON aktivitesi seviyesi ölçümü, bir akut faz reaktanı olarak yol gösterici olabilmektedir.
2. İskemik inmenin akut döneminde serum PON aktivitesi değerindeki değişiklikler yaş, cinsiyet, sigara veya alkol kullanımı, serum total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid düzeyleri, lezyon lokalizasyon ve lateralizasyonundan bağımsızdır.
3. İskemik inme akut döneminde, geliş EKG'sinde ölçülen P-dalgası dispersiyonu, inme etyolojisinde AF rolünü tahmin etmede etkili görülmemektedir.
4. Ancak hasta sayısının azlığı ve yaş ortalamasının $67,1 \pm 9,6$ olması öngörülen muhtemel korelasyonların tespit edilememesinin nedeni olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Cerebrovascular disorders. A clinical and research classification. WHO ofset publication 1978 No:43 Geneva.
2. Malgrem R, Warlow C, Bamford J, Sandercock P. Geographical and secular trends in stroke incidence. *Lancet* 1987; 2: 1196-1201.
3. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 473-480.
4. Mackness MI, Arrol S, Abbott CA, Durrington PN. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis* 1993; 104: 129-135.
5. Marini C, Totaro R, De Santis F, Ciancarelli I, Baldassarre M, Carolei A. Stroke in young adults in the community-based L'Aquila registry: incidence and prognosis. *Stroke* 2001; 32: 52-56.
6. Nencini P, Intizari D, Baruffi MC, et al. Incidence of stroke in young adults in Florence, Italy. *Stroke* 1988; 19: 977-981.
7. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kapelle J, Biler J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, the TOAST investigators. Classification of subtypes of acute ischemic stroke. Definition for use in multicenter clinical trial. *Stroke*:1993; 24: 35-41.
8. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest.* 1998; 101: 1581-1590.
9. Shih D, Gu L, Xia YR, et al. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. *Nature* 1998; 394: 284-287.
10. Kim NS, Kang K, Cha MH, Kang BJ, et al. Decreased paraoxonase-1 activity is a risk factor for ischemic stroke in Koreans. *Biochem Biophys Res Comm.* 2007; 364: 157-162.
11. Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La dU BN. Human serum paraoxonase/arylesterase's retained hyrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 2214-2225.
12. Kalow W. Human serum paraoxonase/arylesterase in pharmacogenetics of drug metabolism. Pergamon Press, New York.1992, 51-91.

13. Willems JL, Robles de Medina EO, Bernard R, Coumel P, Fisch C, Krikler D, et al. Criteria for intraventricular conduction disturbances and preexcitation. World Health Organisational / International Society and Federation of Cardiology Task Force Ad Hoc. *J Am Coll Cardiol*. 1985; 5: 261-275.
14. Kim DH, Kim GC, Kim HK, Choi WG, et al. The relationship between the left atrial volume and the maximum P-wave and P-wave dispersion in patients with congestive heart failure. *Yonsei Med J*. 2007; 48(5): 810-817.
15. Beltowski J, Marciniak A, Wojcicka G, Gorny D. The opposite effects of cyclic AMP-protein kinase a signal transduction pathway on renal cortical and medullary Na⁺, K⁺-ATPase activity. *J Physiol Pharmacol*. 2002; 53: 211-231.
16. Iahara T, Suehiro T, Ikeda Y, et al. Serum paraoxonase and arylesterase activities in hemodialysis patients. *J Atheroscler Thromb*. 2000; 7: 152-158.
17. Blatter Garin MC, Abbott C, Messmer S, et al. Quantification of human serum paraoxonase by enzyme-linked immunoassay: population differences in protein concentrations. *Biochem J*. 1994; 304: 549-554.
18. Eckerson HW, Romson J, Wyte C, La Du BN. The human serum paraoxonase polymorphism: Identification of phenotypes by their response to salts. *Am J Hum Genet*. 1983; 35: 214-227.
19. Gan N, Smolen A, Eckerson W, La Du BN. Purification of human serum paraoxonase/ arylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities. *Drug Metab Dispos*. 1991; 19: 100-106.
20. Gallagher M, Camm J. Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1998; 82: 18N-28N.
21. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 6th edition; 825-832.
22. Aydin M, Gencer M, Cetinkaya Y, et al. PON1 55/192 polymorphism, oxidative stress, type, prognosis and severity of stroke. *IUBMB Life* 2006; 58(3): 165-172.
23. Boemi M, Sirolla C, Testa R, et al. Smoking is associated with reduced serum levels of the antioxidant enzyme, paraoxonase, in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2004; 21: 423-427.
24. Mackness B, Durrington PN, Abuashia B, Boulton AJ, Mackness MI. Low paraoxonase activity in type II diabetes mellitus complicated by retinopathy. *Clin Sci*. 2000 98: 355-363.

25. Cabana VG, Reardon CA, Feng N, Neath S, Lukens J, GetzGS. Serum paraoxonase: effect of the apolipoprotein composition of HDL and the acute phase response. *J Lipid Res.* 2003; 44: 780-792.
26. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D et al. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis*1991; 86: 193-199.
27. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry CP, Bernstein A. Incidence of stroke and myocardial infarction in women of reproductive age. *Stroke* 1997; 28: 280-283.
28. Q. Huang, Y.H. Liu, Q.D. Yang, B. Xiao, L. Ge, N. Zhang, J. Xia, L. Zhang, Z.J. Liu, 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.
29. A. Pasdar, H. Ross-Adams, A. Cumming, J. Cheung, L. Whalley, D. St Clair, M.J. MacLeod, Paraoxonase gene polymorphisms and haplotype analysis in a stroke population, *BMC Med Genet.* 2006; 28: 127-132.
30. S.H. Hong, J. Song, W.K. Min, J.Q. Kim, Genetic variations of the paraoxonase gene in patients with coronary artery disease, *Clin Biochem.* 2001; 34: 475-481.
31. Jarvik G, Hatsukami T, Carlson C, Richter R, Jampsa R, Brophy V, Margolin S, Rieder M, Nickerson D, Schellenberg G, Heagerty P, Furlong C. Paraoxonase activity, but haplotype utilising the linkage disequilibrium structure, predicts vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1465-1471.
32. Jarvik G, Rozek L, Brophy V, Hatsukami T, Richter R, Schellenberg G, Furlong C. Paraoxonase phenotype is a better predictor of vascular disease than is PON genotype. *Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 2441-2447.
33. Leviev I, Deakin S, James RW. Decreased stability of the M54 isoform of paraoxonase as a contributory factor to variations in human serum paraoxonase concentrations. *J Lipid Res* 2001; 42: 528-535.
34. Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest* 1995; 96: 2758-2767.

35. S.E. Humphries, L. Morgan, Genetic risk factors for stroke and carotid atherosclerosis: insights into pathophysiology from candidate gene approaches, *Lancet Neurol.* 2004; 3: 227-235.
36. M. Navab, G.M. Ananthramaiah, S.T. Reddy, B.J. Van Lenten, B.J. Ansell, G.C. Fonarow, K. Vahabzadeh, S. Hama, G. Hough, N. Kamranpour, J.A. Berliner, A.J. Lusis, A.M. Fogelman, The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL, *J Lipid Res.* 2004; 45: 993-1007.
37. Mackness B, Mackness MI, Durrington PN, Arrol S, Evans AE, McMaster D, Ferrières J, Ruidavets J-B, Williams NR, Howard AN. Paraoxonase activity in two healthy populations with differing rates of coronary heart disease. *Eur J Clin Invest.* 2000; 30: 4-10.
38. James RW, Blatter Garin MC, Calabresi L, Miccoli R, von Eckardstein A, Tilly-Kiesi M, Taskinen MR, Assmann G, Franceschini G. Modulated serum activities and concentrations of paraoxonase in high density lipoprotein deficiency states. *Atherosclerosis* 1998; 139: 77-82.
39. Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM, La Du BN, Fogelman AM, Navab M. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. *J Clin Invest.* 1995; 96: 2758-2767.
40. Feingold KR, Memon RA, Moser AH, Grunfeld C. Paraoxonase activity in the serum and hepatic mRNA levels decrease during the acute phase response. *Atherosclerosis* 1998; 139: 307-315.
41. Hedrick CC, Hassan K, Hough GP, Yoo J, Simzar S, Quinto CR. Short-term feeding of atherogenic diet to mice results in reduction of HDL and paraoxonase that may be mediated by an immune mechanism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 1946-1952.
42. Durrington P.N., Mackness B., Mackness M.I. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 473-480.
43. Bilecke S, Draganov D, Counsell R, et al. Human serum paraoxonase (PON1) isozymes Q and R hydrolyze lactones and cyclic carbonate esters. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 1335-1342.
44. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its

- functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest.* 1998; 101: 1581-1590.
45. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest.* 1998; 101: 1581-1590.
46. Hahn M, Subbiah MT. Significant association of lipid peroxidation products with high density lipoproteins. *Biochem Mol Biol Int.* 1994; 33: 699-704.
47. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest.* 1998; 101: 1581-1590.
48. Watson AD, Berliner JA, Hama SY, et al. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidised low density lipoprotein. *J Clin Invest.* 1995; 96: 2882-2891.
49. La Du BN. Structural and functional diversity of paraoxonases, *Nat Med.* 1996; 2: 1186-1187.
50. Steinberg D. Beyond cholesterol: Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *New England J Med.* 1989; 320: 915-924.
51. Wilkins GM, Leae DS. The effect of free radical scavenger on the oxidation of lowdensity lipoproteins by macrophages. *Biochim Biophys Acta.* 1994; 1215: 250-258.
52. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, et al. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1991; 86: 193-199.
53. Paragh G, Asztalos LK, Seres I, et al. Serum paraoxonase activity changes in uremic and kidney-transplanted patients. *Nephron* 1999; 83: 126-131.
54. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew T, Khoo JL, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increases atherogenicity. *N Engl J Med.* 1998; 320: 933-937.
55. Mackness MI, Abbott CA, Arrol S, Durrington PN. The role of high density lipoprotein and lipid soluble antioxidant vitamins in inhibiting low density lipoprotein oxidation. *Biochem J.* 1993; 294: 829-834.

56. Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1044: 275-283.
57. Mackness MI, Arrol S, Abbott CA, Durrington PN. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis* 1993; 104: 129-135.
58. Itahara T, Suehiro T, Ikeda Y, et al. Serum paraoxonase and arylesterase activities in hemodialysis patients. *J Atheroscler Thromb*. 2000; 7: 152-158.
59. Harel M, Aharoni A, Gaidukov L, et al. Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nat Struct Mol Biol*. 2004; 11: 412-419.
60. Shih DM, Gu L, Xia Y-R, et al. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. *Nature* 1998;394:284-287.
61. Tward A, Xia YR, Wang XP, et al. Decreased atherosclerotic lesion formation in human serum paraoxonase transgenic mice. *Circulation* 2002; 106: 484-490.
62. Nishio E, Watanabe Y. Cigarette smoke extract inhibits plasma paraoxonase activity by modification of the enzyme's free thiols. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997; 236: 289-293.
63. Rice G, Ossei-Gerning N, Stickland MH, Grant PJ. The paraoxonase Gln-Arg 192 polymorphism in subjects with ischaemic heart disease. *Coron Artery Dis*. 1997; 8: 677-682.
64. Bricht A, Connelly PW, Brunt JH, Scherer SW, Tsui LC, Hegele RA. Genetic variation in paraoxonase-1 and paraoxonase-2 is associated with variation in plasma lipoproteins in Alberta Hutterites. *Atherosclerosis*. 1998; 39: 131-136.
65. Hegele R, Brunt JH, Connelly PW. Multiple genetic determinants of variation of plasma lipoproteins in Alberta Hutterites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995; 15: 861-871.
66. Nevin D, Zambon A, Furlong CE, Richter R, Humbert R, Hokanson JE, Brunzell JD. Paraoxonase genotypes, lipoprotein lipase activity, and high density lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16: 1243-1249.
67. Tomas M, Senti M, Garcia-Faria F, Vila J, Torrents A, Covas M, Marrugat J. Effect of simvastatin therapy on paraoxonase activity and related properties in

- familial hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 2113-2119.
68. Paragh G, Seres I, Harangi M, Erdei A, Audikovsky M, Debreczeni L, Kovacsay A, Illyes L, Pados G. Ciprofibrate increases paraoxonase activity in patients with metabolic syndrome. *Br J Clin Pharmacol.* 2006; 61: 694-701.
69. Harman, D. Role of free radicals in aging and disease. *Ann Acad Sci* 1992; 673, 126-141.
70. Gussekloo, J., Schaap, M.C., Frolich, M., Blauw, G.J., Westendorp, R.G., 2000. C-reactive protein is a strong but non-specific risk factor of fatal stroke in elderly population. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20, 1047-1051.
71. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late life diseases, and frailty. *Ann Rev Med* 2000;51, 245-270.
72. Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Julier K, Abuasha B, Miller JE, Boulton AJ, Durrington PN. Serum paraoxonase (PON1) 55 and 192 polymorphism and paraoxonase activity and concentration in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1998;139: 341-349.
73. James RW, Leviev I, Righetti A. Smoking is associated with reduced serum paraoxonase activity and concentration in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000;101:2252-2257.
74. Samuels M. The Brain-Heart Connection. *Circulation.* 2007; 116: 77-84.
75. Cechetto DF, Saper CB. Evidence for a viscerotopic sensory representation in the cortex and thalamus in the rat. *J Comp Neurology.* 1987; 262: 27-45.
76. Dimant J, Grob D. Electrocardiographic changes and myocardial damage in patients with acute cerebrovascular accidents. *Stroke.* 1977; 8: 448-455.
77. Çağlı K, Ergün K, Lafçı G, Gedik HS, Ulaş MM, QT ve P Wave dispersion. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2005; 58: 42-46.
78. Ozben B, Sumerkan M, Tanrıku AM, Topal NP, Fak AS, Toprak A. Perindopril decreases P wave dispersion in patients with stage 1 hypertension. *J Renin-Ang-Ald Sys.* 2009; 10: 85-90.
79. Talman WT. Cardiovascular regulation and lesions of the central nervous system. *Ann Neurol* 1985;18: 1-12.
80. Davis AM, Natelson BH. Brain-heart interactions: the neurocardiology of arrhythmia and sudden cardiac death. *Tex Heart Inst J.* 1993; 20: 158-169.

81. Samuels MA. Neurally induced cardiac damage. *Neurol Clin.* 1993; 11: 273-292.
82. Hachinski VC. The clinical problem of brain and heart. *Stroke* 1993; 24(suppl 12): I1-I2. 11.
83. Vuilleumier P, Bogousslavsky J, Henriques I, Kappenberger L. Poststroke atrial fibrillation bursts with sinus rhythm at stroke onset: what is the cause of the stroke? *Cerebrovasc Dis.* 1998; 8: 144-147.
84. Villa A, Bacchetta A, Milani O, et al. QT interval prolongation as a predictor of early mortality in acute ischemic patients. *Am J Emerg Med.* 2001; 19: 332-323.
85. Tokgozoglu SL, Batur MK, Topuoglu MA, Saribas O, Kes S, Oto A. Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. *Stroke* 1999; 30: 1307-1311.
86. Eckardt M, Gerlach L, Welter FL. Prolongation of the frequency-corrected QT dispersion following cerebral strokes with involvement of the insula of Reil. *Eur Neurol.* 1999; 42: 190-193.
87. Afsar N, Fak AS, Metzger JT, Van Melle G, Kappenberger L, Bogousslavsky. Acute stroke increases QT dispersion in patients without known cardiac diseases. *J. Arch Neurol.* 2003; 60(3): 346-350.
88. Chen YJ, Chen SA, Tai CT, Yu WC, Feng AN, Ding YA, Chang MS. Electrophysiologic characteristics of dilated atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Intervent Card Electrophysiol.* 1998; 2: 181-186.
89. Pandozi C, Santini M. Update on atrial remodelling owing to rate: does atrial fibrillation always beget atrial fibrillation? *Eur Heart J* 2001; 22: 541-553.
90. Dilaveris PE, Gialofos EJ, Sideris SK, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M, Gialofos JE, Toutouzas PK. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1998; 135: 733-738.
91. Dilaveris PE, Gialofos EJ, Andrikopoulos GK, Richter DJ, Papanikolaou V, Gialofos JE. Clinical and electrocardiographic predictors of recurrent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000; 23: 352-358.
92. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular

systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 695-703.

93. Andrikopoulos GK, Dilaveris PE, Richter DJ, Gialafos EJ, Synetos AG, Gialafos JE. Increased variance of P wave duration on the electrocardiogram distinguishes patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000; 23: 1127-1132.

94. Oppenheimer S. Cerebrogenic cardiac arrhythmias: cortical lateralization and clinical significance. *Clin Auton Res*. 2006; 16: 6-11.

95. Hachinski V, Cechetto DF. Cardiovascular consequence of experimental stroke. *Ballieres Clin Neurol*. 1997; 6: 297-308.

96. Alter M, Zhang ZX, Sobel E et al. Standardized incidence ratios of stroke: a worldwide review. *Neuroepidemiology* 1986; 5: 148-158.

97. Dimant J, Grop D. Electrocardiographic changes and myocardial damage in patients with acute cerebrovascular accidents. *Stroke* 1977; 8: 448-455.

98. Goldstein DS. The electrocardiogram in stroke. Relationship to pathophysiological type and comparison with prior tracings. *Stroke* 1979; 10: 253-259.

99. Reinstein L, Gracey JG, Kline JA, Van Buskirk C. Cardiac monitoring in the acute stroke patient. *Arch Phys Med Rehabil*. 1972; 53: 311-324.

100. Miura T, Tsuchihashi K, Yoshida E et al. Electrocardiographic abnormalities in cerebrovascular accidents. *Jpn J Med*. 1984; 23: 22-26.

101. Davis TP, Alexander J, Lesch M. Electrocardiographic changes associated with acute cerebrovascular disease. Clinical review. *Prog Cardiovasc Dis* 1993; 36: 245-260.

102. Lindgren A, Wohlfart A, Pahlm O, Johansson BB. Electrocardiographic changes in stroke patients without primary heart disease. *Clin Physiol*. 1994; 14: 223-231.

103. McDermott MM, Lefevre F, Arron M et al. ST segment depression detected by continuous electrocardiography in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 1994; 25 (9): 1820-1824.

104. Kantor HL, Krishan SC. Cardiac problems in patient with neurological disease. *Cardiol Clin*. 1995; 13: 179-208.

105. Sen S, Oppenheimer SM. Cardiac disorders and stroke. *Curr Opin Neurol*. 1998; 1: 51-56.

106. Perron AD, Brady WJ. Electrocardiographic manifestations of CNS events. *Am J Med.* 2000; 18: 715-720.
107. Villa A, Bacchetta A, Milani O, Omboni E. QT interval prolongation as a predictor of early mortality in acute ischemic stroke patients. *Am J Emerg Med.* 2001; 19: 332-333.
108. Khechinashvili G, Asplund K. Electrocardiographic changes in patients with acute stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis.* 2002; 14: 67-76.
109. Dogan A, Tunc E, Ozturk M, Kerman M, Akhan G. Electrocardiographic changes in patients with ischemic stroke and their prognostic importance. *Int J Clin Pract.* 2004; 58: 436-440.
110. Dimant J, Grop D. Electrocardiographic changes and myocardial damage in patients with acute cerebrovascular accidents. *Stroke* 1977; 8: 448-455.
111. Miah K, von Arbin M, Britton M et al. Prognosis in acute stroke with special reference to some cardiac factors. *J Chronic Dis.* 1983; 36 (3): 279-288.
112. De Bacquer D, De Backer G, Kornitzer M. Prevalence of ECG findings in a large population-based samples of men and women. *Heart* 2000; 84: 625-633.
113. Henon H, Godefroy O, Leys D et al. Early predictors of death after acute cerebral ischemic events. *Stroke* 1995; 26: 392-398.
114. Oppenheimer SM, Gelb AW, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 1992; 42: 1727-1732.
115. Miura T, Tsuchihashi K, Yoshida E et al. Electrocardiographic abnormalities in cerebrovascular accidents. *Jpn J Med* 1984; 23: 22-26.
116. Myers MG, Norris JW, Hachinski VC, et al. Plasma norepinephrine in stroke. *Stroke* 1981; 12: 200-204.
117. Kantor HL, Krishan SC. Cardiac problems in patients with neurological disease. *Cardiol Clin.* 1995; 13: 179-208.
118. Chin PL, Kaminski J, Rout M. Myocardial infarction coincident with cerebrovascular accidents in the elderly. *Age Ageing* 1977; 6 (1): 29-37.
119. Lewis T. Auricular fibrillation: a common clinical condition. *Br Med J.* 1909; ii:1528.
120. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Kannel WB. Epidemiological assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978; 28: 973-977.

121. Bialy D, Lehmann MH, Schramm DN, Steiermarr RT, Meissner MD. Hospitalization for arrhythmias in the United States: Importance of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19: 41A.
122. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of atrial fibrillation. The Framingham study. *N Engl J Med.* 1978; 306: 1018-1022.
123. Kitchner AH, Mihrejs. Longitudinal survey of ischaemic heart disease in a randomly selected sample of older population. *Br Heart J.* 1977; 39: 889-893.
124. Duru M, Seyfeli E, Kuvandik G, Kaya H, Yalcin F. Effect of obesity on P-wave dispersion and QT dispersion in women. *Int J Obesity* 2006; 30: 957-961.
125. Yilmaz R. Effects of alcohol intake on atrial arrhythmias and P-wave dispersion. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2005; 5: 289-293.
126. Caron MF, Song I, Ammar R, Kluger J, White CM. An elevation of the change in electrocardiographic ip-wave variables after acute caffeine ingestion in normal volunteers. *J Clin Pharm Ther.* 2001; 26: 145-148.
127. Yildirim N, Topaloglu S, Bozboga S, Ocal A, Saricam E. Diurnal variation of the P-wave dispersion in chronic ischemic heart diseases. *Coron Artery Dis.* 2006; 17: 707-710.
128. Gialafos EJ, Dilaveris PE, Synetos AG, Tsolakidis GF, Papaioannou TG, Andrikopoulos GK, Richter DJ. P wave analysis indices in young healthy men. Data from the digital electrocardiographic study in Hellenic Air Force Servicemen (DEHAS). *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003; 26: 367-372.
129. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: A major contributor to stroke in the elderly. *Arch Int Med.* 1987; 147: 1561-1566.

8. EKLER

Ek 1. Hasta bilgilendirme formu

HASTA BİLGİLENDİRME FORMU

Akut İskemik İnmede EKG’de P Dalgası Dispersiyonu ve Serum Paraoksonaz Aktivitesi Ölçümü ile İnme Etyolojisinin Öngörülmesi

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı ve Kardiyoloji Anabilim Dallarından ortak olarak yürütülen bir çalışmadır.

Çalışmaya katılmayı kabul eden beyin damar hastalığı geçiren hastalara nörolojik muayene, kalp elektrosu çekilecek ve Holter monitorizasyonu yapılacaktır. Bu çalışma kapsamında yapılan tetkikler, felç geçirenlere inme risk faktörleri açısından normal tarama esnasında da yapılan tetkiklere ek olarak az miktarda (yaklaşık 2 cc, 20 damla) ek kan alınarak yapılacak bir tetkiki içermektedir.

Çalışmaya katılmayı kabul ederseniz sizden ekstra bir tedavi ücreti alınmayacaktır. Eğer çalışmaya katılmayı kabul etmezseniz, bu durum size yapılacak bütün sağlık hizmetlerinde herhangi bir farklılık yaratmayacaktır.

İrtilat telefon numarası: Hilal Horozoğlu / 0536 312 25 08

Marmara Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Ek 2. Hasta onam formu

HASTA ONAM FORMU

Akut İskemik İnmede EKG’de P Dalgası Dispersiyonu ve Serum Paraoksonaz Aktivitesi Ölçümü ile İnme Etiyolojisinin Öngörülmesi

‘Akut İskemik İnmede EKG’de P Dalgası Dispersiyonu ve Serum Paraoksonaz Aktivitesi Ölçümü ile İnme Etiyolojisinin Öngörülmesi’ isimli çalışma hakkında yeterli bilgiler tarafıma verildi. Bu çalışmaya katılmayı kabul ediyorum.

Hasta adı/soyadı:

Vasi adı/soyadı:

Yakınlık derecesi:

Tarih:

İmza:

İmzalayan Doktor:

Tanık:

Ek 3. Hasta takip formu

HASTA TAKİP FORMU

Ad ve soyad:

Tarih:

Yaş/Cinsiyet:

Dosya no:

Tel no:

T.Kolesterol:

Trigliserid:

LDL:

HDL:

Sigara:

Alkol:

HT:

HL:

ACE/statin kullanımı:

İndeks EKG’de P dispersiyonu(ms):

	Ortalama Kalp Hızı	Ventriküler ektopi	Supraventriküler ektopi	Atrial fibrilasyon
İndeks Holter				
Kontrol Holter				

	0-6. saat	6-12. saat	12-24. saat
Serum paraoksonaz aktivitesi (U/l)			
Kontrol			