T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

İSKEMİK STROKTA SERBEST AMİNOASİT PROFİLİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Handan ZEYNEPLİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. İsmail KOYUNCU

ŞANLIURFA
2022

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

İSKEMİK STROKTA SERBEST AMİNOASİT PROFİLİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Handan ZEYNEPLİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. İsmail KOYUNCU

ŞANLIURFA
2022

TEŞEKKÜR

Araştırmada, çalışmalarımız boyunca ve tezin hazırlanmasında emeği geçen, gerek bilimsel konularda gerekse manevi anlamda benden yardımını esirgemeyen danışmanım Doç. Dr. İsmail KOYUNCU'ya, eğitimim boyunca birçok değerli katkı sunan Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR'a, Kadir EĞİ, Uzm. Bio. Özgür YÜKSEKDAĞ, Ebru TEMİZ hocalarıma, Laboratuvar çalışanlarına ve İlyas POLAT'a ve Mehmet ENEŞ'e yardımlarından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tanıdığım günden beri desteğini, sevgisini benimle paylaşan sevgili eşim Hüsamettin ZEYNEPLİ'ye, güzeller güzeli kızım Su'ya, annem ve kardeşlerime, tez yazım aşamasında yanımda olan kuzenim Uzm. Bio Elif BULUT'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla…

Handan ZEYNEPLİ

2022

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR ..... **i**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **v**
SİMGELER DİZİNİ ..... **vi**
ÖZET ..... **vii**
ABSTRACT ..... **viii**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. Tanım 4
2.2. İskemik Strokta Epidemiyoloji 5
2.3. İskemikStroktaPatofizyolojisi 7
2.4. Risk Faktörleri 9
2.4.1. İskemikİnmeninRisk Unsurları 11
2.5. İskemik Strok Sınıflandırılması 23
2.5.1. Kardiyoembolik İnme 25
2.5.2. Küçük Damar Hastalığı 27
2.5.3. Büyük Arter Ateroskleroza 31
2.5.4. Belirlenen Diğer Nedenlere Bağlı İnme 32
2.5.5. Nedeni Belirlenemeyen Stroke 36
2.6. Metabolomik 39
2.6.1. Metobolom ile Yeni Hastalık Göstergelerinin Tanımlanması 41
2.6.2. Serabral İskemide Metabolomik Değişiklikler 43
2.6.3. Serabral İskemli Hastalarda Metabolik ve Hücresel Analiz 44
2.7. LC-MS/MS Prensibi 46
2.8. Aminoasitler 47
2.8.1. Aminoasitlerin Yapısı 48
2.8.2. Aminoasitlerin Yapısal veya Yan Gruplarının Kimyasal Yapısına göre Sınıflamdırılması 49
2.9. İskemik İnmede ve İskemik İnme Gelişiminde Aminoasitlerin Rolü 55

3. GEREÇ ve YÖNTEM 60
3.1. Etik Kurul İzni 60
3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler 60
3.3. Çalışma Gruplarının Oluşturulması 61
3.4. Plazmaların Elde Edilmesi 61
3.5. Numunelerin Aminoasit Parametresi için Hazırlanması 61
3.6. İstatistiksel Analiz 62
4. BULGULAR 63
4.1. Aminoasit Profilinin İncelenmesi 63
4.1.1. Kontrol ve İnme Hastalarının Aminoasit Profillemesi 63
5. TARTIŞMA 71
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 79
KAYNAKLAR 80
EKLER 102
- Etik Kurul Kararı .....
- Orjinallik Raporu ve Beyan Formu .....
- İntihal Formu .....
- Tez Veri Giriş Formu .....

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Hidrofilik Etkileşim Sıvı Kromotografisi 40
Şekil 2.2. İyonlaşmamış Aminoasit Gösterimi..... 49
Şekil 4.1. İki Grup Arasındaki, Esansiyel Aninoasitlerin Ortalama Değer Grafiği 65
Şekil 4.2. İki Grup Arasındaki, Yarı Esansiyel Aminoasitlerin Ortalama Değer Grafiği 66
Şekil 4.3. İki Grup Arasındaki, Esansiyel Olmayan Aminoasitlerin Ortalama Değer Grafiği 67
Şekil 4.4. İki Grup Arasındaki, Metabolit Aminasitlerin Ortalama Değer Grafiği 68
Şekil 4.5. İki Grup Arasındaki, Metabolit Aminasitlerin Ortalama Değer Grafiği 69

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1. İskemik İnmenin Risk Unsurlar.....10
Tablo 2.2. Kardiyoembolik Strok Sebepler.....25
Tablo 2.3. Laküner Sendromlar.....29
Tablo 2.4. ABCD2 Risk Skolama Tablosu.....38
Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Grupların İstatistiksel Analizi.....63

SİMGELER DİZİNİ

AF:	Atrial Fibrilasyon
CEİ:	Cardiyoembolic İnfarction (Kardiyoembolik İnfartüs)
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
ODE:	Belirlenmiş Etiyolojik İnme
UDE:	Etiyolojisi Belirsiz İnme
AIS:	Acute Ischemıc Stroke (Akut İskemik İnme)
NMDA:	N-Metil-D-Aspartat
ISK:	İntraserebral Kanama
SAK:	Subaraknoid Kanama
DALY:	Disability Adjusted Life Year (Özürlü Düzeltilmiş Yaşam Yılları)
DNA:	Deoksiribonükleikasit
BBB:	Blood-Brain Barrier (Kan-Beyin Bariyeri)
Q:	Quisqualate
rtPA:	Rekombinant Doku Plazminojen Aktivatörü
Pro:	Prolin
Tyr:	Tirozin
Trp:	Triptofan
Ser:	Serin
Thr:	Treonin
Cys:	Sistein
Met:	Metiyonin
Asn:	Asparajin
DM:	Diabetes Mellitus
HT:	Hipertansiyon
SKB:	Sitolik Kanın Basıncı
DKB:	Diyastolik Kanın Basıncı
OGTT:	Oral Glukoz Tolerons Test
ESUS:	Embolic strokes of Undetermined Source (Kaynağı Belirsiz Embolik İnmeler)

ÖZET

İSKEMİK STROKTA SERBEST AMİNOASİT PROFİLİNİN İNCELENMESİ

Handan ZEYNEPLİ

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi

Stroke, iskemi veya kanama nedeniyle serebral kan akımının fokal bozukluğundan kaynaklanan ani nörolojik fonksiyon kaybıyla sonuçlanan bir hastalık olup, yılda yaklaşık 5.5 milyon gibi yüksek ölüm oranıyla dünya çapında ikinci en büyük ölüm nedenidir. Bu nedenle hastalığın tanısı ve tedavisinin takibi için yeni ve duyarlı biyobelirteçlerin meydana çıkarılması büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı; iskemik stroklu bireylerin plazma serbest aminoasit profillerini inceleyerek tanı ve tedavide kullanım potansiyelini incelemektir. Çalışmamızda Şanlıurfa Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Bölümüne başvuran İskemik inme teşhisi konulan 35 sağlıklı ve 35 iskemik inme geçirmiş hastalardan plazma örnekleri alındı. Plazma serbest aminoasit profilleri LC-MS/MS yöntemiyle incelendi. Elde edilen verilerin istatistik analizi SPSS ile yapıldı.Çalışmada kontrol gurubuna göre stroklu hastalarda; glutamik asit, glutamin, hidroksi prolin, sistation, taurin, prolin, arjinosüksinik asit anlamlı şekilde ($p<0,05$) artarken, asparjin, sistin, glisin, metiyonin, triptofan, threonin, ornitin, valin, ethanolamin ve norvalin anlamlı şekilde ($p<0,05$) azaldığı tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda inme patofizyolojini aydınlatmak ve hastalığın tedavisi için yeni stratejiler sağlamak için aminoasitlerin önemli rol oynadığı tespit edildiğinden dolayı, bu çalışmanın daha fazla hasta guruplarında araştırılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

.

Anahtar Kelimeler: İskemik stroke, Metabolik, LC-MS/MS, , Serbest Amino Asit

ABSTRACT

INVESTİGATİON OF METABOLİTE PROFİLE OF PATİENTS WİTH ISCHEMİC STROKE

Handan ZEYNEPLİ

Department of Medical Biochemistry, Master's Thesis

Stroke is a disease that results in sudden loss of neurological function due to focal impairment of cerebral blood flow due to ischemia or hemorrhage, and is the second largest cause of death worldwide, with a high mortality rate of approximately 5.5 million annually. Therefore, it is of great importance to reveal new and sensitive biomarkers for the diagnosis and follow-up of the treatment of the disease. The aim of this study; To examine the potential of use in diagnosis and treatment by examining the plasma free amino acid profiles of individuals with ischemic stroke. In our study, plasma samples were obtained from 35 healthy and 35 ischemic stroke patients who applied to Şanlıurfa Harran University Faculty of Medicine, Department of Neurology. Plasma free amino acid profiles were analyzed by LC-MS/MS method. Statistical analysis of the obtained data was done with SPSS. In the study, patients with stroke compared to the control group; glutamic acid, glutamine, hydroxy proline, cysteathion, taurine, proline, arginosuccinic acid increased significantly ($p<0.05$), while aspargine, cystine, glycine, methionine, tryptophan, threonine, ornithine, valine, ethanolamine and norvaline significantly increased ($p<0.05$). <0.05) was found to decrease. As a result of the study, it was concluded that this study should be investigated in more patient groups, since it was determined that amino acids play an important role in elucidating the pathophysiology of stroke and providing new strategies for the treatment of the disease.

Keywords: Ischemic Stroke, Metabolomic, Amino Acid, LC-MS/MS, Free Amino Acid Profile

1. GİRİŞ

İnme (Stroke), serebral, spinal kord ya da retinada fokal doku hasarı ve hemoraji sebebiyle aniden ortaya çıkan, fokal beyin görev bozukluğuna bağlı semptomların hızlıca tutunması ve bu semptomların 24 saat ve daha fazla süre devam ederek, ölümle dahi neticelenebilen klinik olarak tanımlanmış bir hastalık olarak belirtilmektedir (1). Diğer bir tanımla en az 24 saat süren vasküler bir sebebe sahip, fokal nörolojik semptomlar oluşması inme varlığını karakterize etmektedir. Başlangıçta beyin MRG ya da BT ile 48-72 saatleri arası kontrast maddeli beyin BT'si alınarak iskemik lezyon varlığı saptanmaktadır (2).

İnme (stroke) 2 grupta incelenmektedir; sistemik hipoperfüzyon, emboli ya da tromboz sebebiyle meydana gelirse, 'iskemik stroke' adını alırken, SAK (subaraknoid kanama) ve intraserebral kanama sebebiyle meydana gelirse 'hemorojik inme' olarak adlandırılır. Subdural hematom ve GİA (geçici iskemik atak) tanım içerisine alınmamıştır.

Beyin dokusunda oksijen ve besleyici madde gereksinimlerini, sağlayamayan yetersiz kan akışı iskemik inme olarak tanımlanmaktadır. Serebral iskemik stroke, bir pıhtının neden olduğu, beyni besleyen kan akışının kesilmesiyle meydana gelir. Görülen tüm inme vakalarında %87'lik bölümü oluşturmaktadır (3).

Stroke (inme), küresel çapta önde gelen hastalık ve ölüm sebeplerini oluşturmaktadır. Dünya genelinde, ölüm nedeni olarak 2. sıradayken, engelliliğin ise başlıca sebepleri arasında yer almaktadır. 65 yaş ve üzeri bireylerin inme riski diğer yaş gruplarına göre daha yüksektir. Fakat son yıllardaki araştırmalar inme riskinin daha küçük yaşlara doğru kayma gerçekleştirdiğini göstermektedir. Son yıllarda sosyoekonomik seviyesi artan ülkelerin inme insidansında %42'lik bir kayıp meydana gelmiş olmasına rağmen, sosyoekonomik seviyesi düşük ülkelerin insidans oranında %100 artış gözlenmektedir. Küresel olarak meydana gelen ölümlerin yaklaşık %11,8'i inme sebebiyle meydana gelmektedir (5). Türkiye'de de mortalitenin en en sık 2. nedeni olarak görülürken, morbiditenin en sık 3. nedenidir. Türkiye'de iskemik inme %77 ile çok yüksek oranda tespit edilmektedir (6). İnme, toplumumuzdaki en yüksek morbidite ve mortalite nedenlerinin temeli olup, inmenin etiyolojisinde ise iskemik inmenin oranı ciddi

derecede fazladır. Akut iskemik inme (AIS) geliştirilecek olan tanı ve tedavi yöntemleriyle mortalitesinin ve morbiditesinin belirgin oranda iyileşebileceği düşünülmektedir.

Akut iskemik inme (AIS), beynin beslenmesini sağlayan damarlarda, kan pıhtılarının gelişerek kan akışını bir anda bloklaması ve beyin hücrelerinde ölümün meydana gelmesi olarak açıklanmaktadır (7). AIS için temel alınan tedavi, kan pıhtılarını çözerek, kan akışının tekrar meydana gelmesine ve pıhtının oluştuğu çevrede, beyini koruyan tromboliz dokunun desteklenmesini sağlamaktır (8, 9).

Serebral iskemik strokta oksidatif stres, oksijen türevlerinin aşırı üretimi ve metabolik işlevdeki bozukluklardan kaynaklanmaktadır. Serebral iskemi, oksijen tükenmesi sonucunda hücrelerde anaerobik glikolize neden olur ve ürün olarak laktat üretilir. Bu durumda sitozolik ortam asidik hale gelir. Aşırı protonlar, oksijeni hidrojen peroksite ve reaktif hidroksil radikaline dönüştürmektedir.

Son yıllarda, inme için bazı metabolomik çalışmalar ortaya konmuştur. Metabolomik, canlıların molekül düzeyindeki fenotipini belirgin özellikleri ile yansıtan bir metoddur (11, 12). Bu metodla çeşitli hastalıkların tanı ve tedavisi için yeni biyobelirteçlerin ortaya çıkarılması hedeflenmektedir. Metabolomik teknikleri kullanılarak; pankreas kanserinin uzunlamasına kohortlarda hastalığın erken metabolik göstergeleri tespit edilirken (Mayers et al. 2014), tip 2 diyabet (Rhee ve ark. 2011 , Wang ve ark. 2011; 2013), hafıza bozukluğu (Mapstone ve ark. 2014), kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve diğer birçok durumda çalışmalar kan biyobelirteçlerinin erken dönemde hastalığın teşhisinde kullanılabileceğini göstermiştir. Metabolomik çalışmalar, yüksek dallı zincirli amino asitleri ve obeziteyi insülin direncine bağlayan gözlemler sunduğu gibi, diyet ve hastalık arasındaki ilişkilere dair yeni anlayışları ortaya çıkaran çalışmalara da ilham vermiştir (Newgard ve ark. 2009).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise metabolomik teknikler iskemik inme içinde kullanılmaya başlanmıştır. İskemi sonucunda, beyin dokusuna oksijen ve glikoz kaynağı sağlanamaz, bunun sonucunda enerjiye bağlı iyon pompaları ve kanallarının aniden arızalanmasıyla sonuçlanmaktadır. Bu durum potansiyel olarak toksik uyarıcı nörotransmitter maddelerin ortama salınmasına ve beyindeki hassas nöronların ölümüne neden olmaktadır. Stroke enasında, beyin damarlarının tıkanması sonucu oluşan iskemik stroke, kan-beyin bariyerinde (BBB) kesinti oluşmasına, bunun sonucunda metabolitlerin seruma salgılanmasına neden olur. Bu nedenle serebral iskemiyle ortaya çıkan sistematik

metabolizma farklılıklarını anlayabilmek amacıyla biyolojik sıvılarda bulunan önemli metabolitlerin tespit edilmesi büyük önem taşımaktadır (13, 14). Bu kapsamında vücut sıvılarında bulunan yağ asitleri, organik asitler ve amino grup asitler gibi metabolitlerin profilleri ortaya çıkarılarak hastalığın tanısına yönelik yeni markırların tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Amino asitler birçok metabolik yolda önemli roller oynarlar ve biyolojik sıvılarda ve dokularda serbest amino asitlerin miktar tayini, tarihsel olarak belirli hastalıkların, özellikle metabolik eksikliklerin teşhisinde kullanılan beslenme bilgilerini sağlamıştır. Amino asit konsantrasyonlarındaki spesifik anormallikler, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, kanser, diyabet, karaciğer yağlanması, kas disfonksiyon, Alzheimer hastalığı ve protein malnütrisyonu dahil olmak üzere çeşitli hastalıklar bağlamında rapor edilmektedir. Fischer oranı olarak bilinen, dallı zincirli amino asitlerin (BCAA'lar) aromatik amino asitlere oranı, karaciğer fibrozunun ilerlemesini ve ilaç tedavilerinin etkinliğini izlemek için kullanılan yerleşik bir tanısal belirteçtir (15).

Bu çalışmada stroklu hastaların aminoasit profili sağlıklı bireylerle kıyaslanarak hastalığın tanısında kullanılma potansiyeli olabilecek aminoasit markırları tespit edilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tanımında inme; vasküler sebepler haricinde saptanan nedenlerden herhangi biri olmadan beyindeki kan akışının azalması sonucuyla bağlantılı, fokal serebral fonksiyon kayıplarına istinaden ortaya çıkan, belirti ve bulguların hızlıca yerleşmesiyle elde edilen verilerin, 24 saatten fazla sürmesiyle özdeşleşmiş olan kliniksel olgudur (16). Fakat yapılan tanımlamada, kliniksel sonuçlara dayanan teknolojik, bilimsel gelişmelerle donanmış bilgi birikiminin yansıtılmadığı ön görülmektedir. Örneğin; geçici iskemik atağın tanımlanmasında yirmi dört saatten daha az zaman alması şartının kaldırılması, akut infarktının bulunmamasının şart olması vb. inme (stroke) tanımında, dokuyla laboratuvar şartlarını içine alan farklı tanımlamaların getirilmesi tavsiye edilmektedir (16).

İn vitro koşullarda üç iskemik model tanımlanmıştır: Birincisi, in vitro serebral iskemi modellerinde genel olarak, glikoz-oksijen yoksunluğu (OGD) için hipoksik odacıkları indükleyen kimyasalları ya da enzimleri kullanan OGD'ye dayanmaktadır. Bu duruma, ek sitotoksisite ve oksidatif fosforilasyonunun blokasyonuna neden olur (17). İkincisi, iskemik kaynaklı, eksitotoksisite modeliyle yapılan çalışmalar olup, *N*-Metil-D-aspartat (NMDA) veya glutamat (18, 19, 20) kullanılmaktadır. Üçüncüsü, elektron taşıma sistemini inhibe eden sodyum azid, rotenon ve antimisin kullanımı gibi oksidatif fosforilasyonu blokasyonunu sağlayan tekniklerden oluşmaktadır (17).

İskemik ve geçici iskemik inme tanımlamasında, öncelikle infarkt (doku hasarının ne olduğu) bulunmuş, buna istinaden doğru olan tanımlama oluşturulmuştur. Santral sinir sistemi infarktıysa, iskemiyle birlikte gelişmekte olan spinal, retinal yahut serebral hücrelerin ölümü olarak tanımlanmaktadır, aynı zamanda nörogörüntüleme, laboratuvar sonuçları yahut nöropatolojiyle kalıcılığı bulunan hasarların ortaya konması gerekmektedir (16).

Günlük olarak, sıklıkla uygulaması yapılmasada post mortem araştırmalarda yahut biyopsiyle farklı lezyonlar aranmaktayken, patoloji de infarkt olguları tespitinin yapılması sonucu, infarkt tanımlamasının içerisine patoloji kriteri girmektedir. 21.yy'da

yapılan güncel infarkt odaklı tanımlamada, iskemik inme, retinal, spinal, fokal serebral infarkt nedeniyle meydana gelen nörolojik disfonksiyon olarak ele alınmaktadır (16).

İnme (stroke); sistemik hipoperfüzyon, emboli yahut tromboz sebebiyle meydana gelmesi durumunda intraserebral, iskemik stroke adını alırken, SAK (subaraknoid kanama) sebebiyle meydana gelmesi durumundaysa 'hemorojik inme' şeklinde 2 grupta incelenmektedir. Subdural hematom ve GİA (geçici iskemik atak) tanım içerisine alınmamıştır (21).

2.2. İskemik Strokta Epidemiyoloji

Toplumda hastalıkların sıklık dağılımları ile belirleyici unsurlarını inceleyen bilim dalına epidemiyoloji denir. İskemi sebepli inme, hastaların %87'lik bölümünü oluşturmaktadır. Vasküler tıkanıklığın tetiklenmesi, ilgili bölgede metabolik süreçlerin etkilenmesine neden olur, sonuç olarakta, beynin oksijen ile glikoz sağlamasında aksaklıklar oluşmasına sebep olur (22, 23).

İnme (stroke), muayeneler sonucunda tanımlanmış bir sendrom olup; İSK (intraserebral kanama), SAK (subaraknoid kanama), beyin infarktının vs. değişik çeşitlerini içerisine alır. Bütün felçler içerisinde intraserebral kanama %15 (%7-15), subaraknoid kanama %5 (%2-8), beyin infarktı %80 (%70-85) oranında görülmektedir (26). TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) tanı sınıflama sistemi, iskemik stroku etiyolojik olarak, beş alt gruba ayırmıştır: kardiyoembolik, aterotrombotik, laküner, belirlenmemiş ve diğer spesifik etiyolojilerdir (24, 25).

Son 30 yılda stroke epidemiyolojisi araştırmalarına bakıldığında değişik ekonomi ve coğrafik niteliklere sahip ülkelerdeki DALY kaybı (Disability Adjusted Life Year-Engelliliğe göre düzeltilmiş yaşam yılı), ölüm, prevelans ve insidansla alakalı her yeni yıl yeni bilgiler ortaya çıkmaktadır. DALY sağlık kayıpları ölçütü olarak, sağlıklı hayattan kaybolan bir yıl olarak tanımlanıp hastalığın toplumsal anlamda yükünü ortaya koymaktadır (27).

Türkiyede stroke, kayıp sebepleri sıralamasında ikincidir. DALY, kayıtlarına bakılınca, kayıp sebebi olan hastalıklarda 3. sıradadır. Ülkemizde felç prevelansı 254/100 000, insidansı 177/100 000' dır. Buna göre ülkemizde her yıl, 132.000 yeni vaka, 191.000 kişi inme (strok), komplikasyonlarıyla savaşmaktadır (27).

Evrensel çapta %11,8 le stroke, koroner arter hastalıklarından sonra 2. sıradadır. Aynı zamanda DALY verilerindeki kayıplara ilişkin, gelişimini tamamlamamış ülkeler de 2. sırada, gelişimini tamamlamış ülkeler de 3. sıradaki kayıp sebebidir.

Son zamanlarda, stroke insidansıyla ölüm oranlarının, gelişimini tamamlamış ülkelerdeki düşüşü dikkat çekerken, gelişimini tamamlamamış ülkelerde değişiklik gözlenmemiştir (28). Strokun engellenmesi ve tedavisinin coğrafyaya göre farklılılar göstermesi, tedavi stratejilerinin değişmesinin belirlemesinde en önemli kaynak Global İnme Yükü araştırmalarıdır. Dünyada felçlerin %3'ü SAK, %87'si iskemik ve %10'u İSK'dır (29).

Yaşla beraber inmenin prevelansıda yükselmektedir. 65 ve üzeri yaştaki bireylerde hemorajik inme prevelansı, 116/100.000, iskemik inme prevelansı 300/100 000 tespit edilmiştir. 65 yaşın altındaysa hemorajik inme 90/100 000, iskemik inme prevelansı 176/100 000 arasında tespit edilmiştir (30).

20 ila 30 yıl içersinde görülmüştür ki; 20 ila 64 yaşları arasında hayat tarzı, kalıtsal hastalık unsurlarının artması nedeniyle ölüm, inme, DALY kaybı oranları artarken, farklı inme sayılarında farkedilen derecede yükseliş görülmüş, baz alınan yaşlarda, hemorajik inmede ki ölüm vakalarının iskemik inmede ki ölüm vakalarından daha fazla olduğu belirlenmiştir (28, 31).

Yaşa bağlı dekad artışı, spesifik inme insidansında yükselme göstermektedir. Yaş gruplanmasına bakılarak yapılan araştırmalarda yıllık inme insidansı, 35 ila 44 yaş aralığın da 30-120/100 000 kişi/yıl, 65 ila 75 yaşları arasında 670-970/100 000 kişi/yıl şeklinde değişmektedir (32). Yapılan çalışmalar, kadınlarda stroke görülme olasılığını erkek bireylere oranla çok fazla olduğunu saptamış, kadınlarda 55 ila 75 yaşları arasında hayat boyunca inmenin riskinin %20 ila % 21'ken, aynı yaştaki erkeklerde %14 ila %17 oranında olduğu belirlenmiştir (33). Gençler ile orta yaştaki bireylerde stroke olasılığı erkekler de kadınlarınkine istinaden daha fazla olduğu, ilerleyen yaşlarda riskin gitgide kadınlarda arttığı gözlemlenmektedir (34).

Irklar bazında, stroke (inme) karşılaştırılması incelendiğinde, siyahilerde bütün yaş aralıklarında, beyazlara göre yüksek stroke olasılığına sahip olduğu saptanmıştır. Belirlenen oranlar 45 ila 55 yaş aralıklarında 4.02 oranında anlamlı fark görülmüştür (35). Son zamanlarda yapılmış siyah ile beyaz ırklar arasındaki stroke oranları karşılaştırıldığında, siyah ırkta stroke oranında değişiklikler görülmemişken beyaz ırk da

düşüş olduğu tespit edilmiştir. Bilhassa beyaz ırkda iskemik stroke insidansı, düşerken siyah ırk da değişme gözlenmemiştir (29). Stroke nüksü oranlarına bakıldığında, ırklar içersinde farklar saptanamamıştır (36). Stroke sebebiyle siyah ırklarda ölümlerin oranlarına bakıldığında, genç kayıplar beyaz ırklara göre fazladır. Stroke sebepli ölümlerdeki oranlar siyah ırk da %65.7, beyaz ırk da %46.9, Asyalılar da %39.6' dır (33). Şu ana kadar yapılan araştırmalar Asya kökenli (sarı ırk) İSK olasılığının, başka etnik gruplara göre, iki kat yüksek olduğu tespit edilmiştir (37).

Ülkelerin gelişmişliğine bakılarak stroke yükü değerlendirilmesi yapıldığında, gelişmiş ülkelerde stroke yükündeki yükseliş göze çarpmaktadır. İskemik stroke, insidansında gözle görülür artışlar tespit edilmiştir. İskemik stroke, %14 oranında ölümlere sebep olurken, %16 miktarında DALY kaybında düşme olduğu gözlemlenmiş, verilerin anlamsız olduğu bildirilmiştir. Gelişimini tamamlayan uluslara bakıldığında, iskemik stroke insidansı %13, DALY kaybının ölçütü %34, iskemik strokun sebep olduğu ölümlerde %37 oranın da düşüş olduğu tespit edilmiş, istatistik açısından anlamlı olduğu saptanmıştır (30).

2.3. İskemik Strokun Patofizyolojisi

İskemik inme; bozulan kan akışını takiben, iskemik beyin hasarının ilerlemesiyle, etkilenen vasküler yatak içinde geri dönüşü olmayacak biçimde yaralanmış, nekrotik doku çekirdeğinin gelişmesi ve ardından çekirdeği çevreleyen, potansiyel olarak kurtarılabilir bir alan olan peri-enfarkt alanında geç faz yaralanma gelişimini içermektedir (38). İskemik strok yaşanmasının hemen ardından, bir dizi biyokimyasal olay, beyin dokusunu öldürerek, etkilenen alanda immün cevabın aktifleşmesini sağlamaktadır (39). Strokun şiddeti; lezyonun hacmi, tutulan beyin alanı ve tedaviye başlama zamanıyla direkt olarak ilgili olmaktadır (40). Etiyolojik anlamda, heterojen olan strokların spesifik nedenlerini tanımlamanın ciddi klinik sonuçları bulunmaktadır (41). Tekrarlamasını önlemek için erken ve uzun dönemdeki, stratejilerin prognozu ve uygulanması, farklı inme alt tipleri için ciddi oranda değişmektedir (42). İyileşme sağlanması adına hastalara, spesifik restoratif tedaviler uygulanmalıdır. Bir çok hastada, genel olarak iskemik stroktan, sonra ilk 3 - 6 ay içersinde azda olsa iyileşme görülmektedir (43).

İskemik beyin hasarının patofizyolojisi, bir dizi zararlı sinyal zincirinin aktive olmasını içermektedir. Zaman, serebral iskemi tanı ve tedavisi için belirleyici bir faktör olup, sıklıkla "zaman beyindir" şeklinde isimlendirilmektedir (44, 45, 46, 47).

Serebral iskemik strokun, zamana bağlı patofizyoloji mekanizmaları sıralı aşamalarda meydana gelmektedir (48).

1. Azalmış olan kan akışı ve beyin dokusuna oksijen ve besin iletiminin tükenmesi sonucunda, enerji üretilememesi, saatler içinde eksitotoksisite ve peri-enfarktüs depolarizasyonuna neden olmaktadır.
2. Yaralanmış beyin hücreleri tarafından, üretilen proinflamatuar sitokinler, makrofajlar ve monositleri iskemik yarı gölgeye alarak günler içersinde, beyin iltihabı ve oksidatif stresi tetiklemektedir.
3. İnflamatuar durum ve reaktif oksijen türleri, günlerce, haftalarca mitokondriyal ve DNA hasarı yoluyla, beyin hücrelerinde nekroza ve apoptoza neden olmaktadır. Ayrıca kan-beyin bariyerinin (BBB) bozulması, beyin hasarı ve serebral iskeminin ilerlemesinde ciddi durumlardan birisi olmaktadır (49, 50). BBB bozulması, serebral iskemideki beyin hasarına ciddi bir patofizyolojik neden sunarak, inflamatuar modülatörler, oksidatif hasar ve adezyon moleküllerinin değiştirilen regülasyonu tarafından düzenlenmektedir (51, 52, 53).

Beyin dokusuna oksijen ve glikoz kaynağı sağlanamazsa, enerjiye bağlı iyon pompaları ve kanalları aniden arızalanmaktadır. Bu durum potansiyel olarak toksik uyarıcı nörotransmitter maddelerin ortama salınmasına böylece hassas nöronların ölümüne neden olmaktadır. Uyarıcı nörotransmiter glutamatın aşırı salınması, reseptör kompleksleri, N-metil-D-aspartat (NMDA), voltaj kapılı (L-tipi) ve sinaptik sonrası quisqualate (Q) aktivasyonu yoluyla beyin hasarının ilerlemesini başlatan ana unsur olmaktadır (54).

Bu reseptörlerin, hücre içi kalsiyum akışı, bir dizi hücre içi sinyalleşme kaskadı aktivasyonuna neden olması, (örneğin, mitokondriyal depolarizasyon, sitozolik fosfolipaz A2 aktivasyonu, siklooksijenaz-2 ile araşidonik asidin katalizi ve NADPH oksidazın aktivasyonu) serbest radikallerin artmasıyla sonuçlanmaktadır (55). Serbest radikallerin sebep olduğu oksidatif ve nitrozatif stres, reperfüzyonu takiben oksijen

kaynağının restorasyonunu, lipid peroksidasyonunu, protein oksidasyonunu, iskemi ve reperfüzyon sırasında DNA hasarını indüklemektedir. Bu durum oksidatif ve nitrozatif stresi daha da hızlandırır (56). Ayrıca, hasarla ilgili, moleküler model (DAMP) moleküllerinin oksidatif stres kaynaklı salınımı, beyindeki içsel mikroglia aktivasyonunu, artan kan-beyin bariyeri (BBB) geçirgenliğini ve periferik immün hücre infiltrasyonunu içeren inflamatuar bir yanıtı tetiklemektedir (57, 58). Artan kanıtlar, post-iskemik inflamasyonun, beyin hasarının ikincil ilerlemesinden sorumlu olduğunu, komorbiditeler altında inme sonucunun ciddiyetinin bu inflamatuar yanıtın boyutuna bağlı olduğunu göstermektedir (59, 62).

Son yıllarda, inme patofizyolojisinin anlaşılmasındaki gelişmelere rağmen, başarılı tedavi yöntemleri klinik tıpta çözülmeyi bekleyen bir sorun olmaya devam etmektedir. Rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rtPA) ile reperfüzyon halen tek başına farmakolojik tedavi olarak kullanılmaya devam etmektedir (74, 76). Az sayıda hastada cerrahi rekanalizasyon uygulaması mümkün olmaktadır (77, 80). Hızlı reperfüzyon, beyin metabolik aktivitesinin restorasyonu için gerekli olmasına rağmen, ek riskleride beraberinde getirmektedir (81, 83). Beyin hücrelerini hem iskemik stroktan hem de reperfüzyon hasarından korumak amacıyla, ayrıca trombolitik tedavi uygulamasına zaman kazanabilmek adına nöro koruma stratejilerinin geliştirilmesi önemli bir hedef olarak görünmektedir (73).

2.4. Risk Faktörleri

Stroke tedavisinde, stroke sonrası tedaviden ziyade, önceki dönemde risk gruplarını doğru saptamak ve bütün düzeltilebilir risk unsurlarını yok etmek önem taşımaktadır, çünkü strokun %77’ si yaşanan ilk strok olmaktadır (74). Bu yüzden öncelikli hedef, koruma tedavisi programı, ilk korunma olmalıdır.

Risk unsurları; sepsis, stres, enfeksiyonlar vs. (kısa süreli), (orta dönem) hiperlipidemi, hipertansiyon vs, (uzun dönem) cinsiyet, etnisite vs. ve tetikleyici gibi tehlike içeren unsurlar niteliğindedirler (75). Sayılan tehlike unsurlarından bir kaçı strokta önemli sebep-sonuç faktörünü oluştururken, diğerleri arasında bağlantı azdır.

Strok risk unsurlarını araştırmaya yönelik uluslararası 'INTERSTROKE I - II yaygın çapta yapılan çalışmalarda strokta çok sayıda %90 seviyesinde düzeltilebilir risk unsurundan meydana geldiği tespit edilmiştir.

Araştırmalar, evrensel çapta hiçbir ayrım yapılmadan, her yaştaki grupta alkol, DM (diabetes mellitus), HT (hipertansiyon), diyet, sigara, fiziksel inaktiviteler, bel /kalça oranı (abdominal obezite), psikosoyal unsurlar ile apolipoprtein B/A1 oranı, kardiyak sebeplerin iskemik strokta risk oluşturduğunu göstermektedir (76, 77).

İNTERSTROKE II, araştırmasına ilaveten birden fazla ülkeyide içine alan geniş bir meta analizdeyse üst kısımda tanımı yapılan risk unsurlarıyla yüksek oranda uyuşan birçok etmen bildirimi yapılmıştır, bunlar; pasif ve aktif içicilik (sigara), yüksek açlık kan şekeri, yüksek sistolik kan basıncı, yüksek vücut kitle indeksi, düşük glomerül filtrasyon hızı, yüksek total kolesterol düzeyi vs. (fizyolojik faktörler), şeker içeren sıvılar, maksimum sodyum barındıran beslenmeler, minimum sebze\tahıl\meyve, alkol tüketimi vs.(diyet alışkanlığı), hava kirliliği, katı atık, çapı 2.5 mikron partikülleri, kurşuna maruziyet (çevresel risk unsurları) şeklinde sıralanabilir (78).

Aşağıda verilen tablo da iskemik stroktaki risk unsurları tablolar biçiminde verilmektedir (Tablo 1).

Tablo 2.1. İskemik İnmenin Risk Unsurları

Değiştirilemeyen Risk Unsurları	**Değiştirilebilir Risk Unsurları**
Yaş	Hipertansiyon, Fiziksel İnaktivite
Metabolik Sendrom	Diabetes Mellitus, Bel/Kalça Oranı
Cinsiyet	Kardiak Nedenler, Apolipoprotein B1/A
Obesite	Sigara, Psikososyal nedenler
Irk/Etnisite	Hava kirliliği, Böbrek Hastalıkları
oran İnflamasyon	Dislipidemi/ Prediyabet, Karotis Arter hastalığı
Genetik	
Diyet	
Alkol	
Enfeksiyon/Sepsis	

2.4.1. İskemik İnmenin Risk Unsurları

- ✓ **Değiştirilemeyen Risk Unsurları**

- **Irksal Etki**

Siyahi ırk da beyaz ırka oranla strok, bütün yaş gruplarında görülmesiyle beraber oranı iki katı kadardır (75). Böyle bir durumun siyahi ırkta komorbid (hipertansiyon, obezite ve diyabet vs.) sebeplerle tehlike unsuru faktörlerinin beyazlara oranla çok görüldüğüyle açıklanmaktadır (76, 77). Asya'daki (sarı) ırkta strok insidansına, tüm dünyada bakıldığında maksimum düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Siyahla sarı ırkta stroke insidansına bakıldığında beyaz ırka oranla fazla olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda Asya ırklarında intraserebral kanama, insidansının bütün ırkların 2 katından çok olduğu tespit edilmiştir (37).

- **Yaşın Etkisi**

Ölümle sonuçlanan yahut sonuçlanmayan bütün inmelerin çeşitleri adına yıllara göre yükseliş erkekler de %9, kadınlar da %10 olduğu tespit edilmiştir (81). 55 yaş sonrası her dekatta stroke riski 2 katına çıkmaktadır (75).

- **Cinsiyetin Etkisi**

Genellikle erkek bireylerde strok (inme) kadın bireylere oranla yüksek görülmesiyle beraber iki cinsiyet içinde yaşlarına göre farklılıklar göstermektedir. 35 ila 44 yaşları arası, 85 yaş üstü dönemlerde kadınlar da inme, erkek bireylere oranla fazlayken, farklı yaşlardaki erkek bireylerde risk daha fazla olmaktadır. Kadınlarda 35 ila 44 yaşları arasındaki inme, erkek bireylerle kıyaslandığında, yüksek oranlarda görülmesinde post-partum, gebelik ve kontraseptif kullanım dönemleri risk teşkil etmektedir. 85 yaş üzerindeki kadınlar, erkek bireylerin aynı yaşlarda ki bireylerine göre, başta kardiyovasküler nedenler olmak üzere ölümcül unsurlarla karşı karşıya kalmaları,

bundan ötürü kadınların ömürlerinin çoğalmasıyla ikincil kısımda rölatif, üstünlükten söz edilmektedir (75).

- **Genetik Etki**

Ebeveynlerde stroke geçmişi bulunuyorsa çocuklarda stroke olasılığı %30 oranında yükselmektedir. Bir (tek) yumurta ikizlerinin stroke riski iki (çift) yumurta ikizlerine oranla 1.65 oranında fazladır (75, 82). 65 yaş altı bireylerin stroke yaşaması, bu kişilerin çocuklarının stroke riskini 3 kat ve daha fazla olarak arttırdığı tespit edilmiştir (83).

Stroke genetiğiyle alakalı örneklerin başında otozomal dominant geçişli 'Cerebral Autosomal Dominant arteriyopaty whith Subcortical Infarcts and Leukoence phalopathy' (CADASIL) hastalığı gelmektedir. NOTCH3 gen, mutasyonu sebepli hastalık nadiren stroke sebebidir. Hastalık taşıyanlarda migren, ak madde lezyonları, subkortikal enfarktları, demans gözlenmektedir.

Stroke risklerini minimuma düşürebilmek amacıyla değiştirilebilen risk unsurları bizler adına çok fazla önemlidir. Amacımız, değişimi yapılabilecek risk unsurlarıyla mücadeleler içerisine girebilmektir.

- ✓ **Değiştirilebilen Risk Unsurları**

- **Hipertansiyon Etkisi**

Hem iskemik hem de hemorojik stroke içerisindeki en önemli risktir (29, 84). Hipertansiyonun intraserebral hemoraji, küçük damar hastalığı ve büyük damar hastalığı gibi durumlara neden teşkil ettiği görülmektedir. Subaraknoid kanamalı, hastalığa sahip bireylerde geçmişte hipertansiyon varlığı saptanmıştır. Kan basıncıyla stroke riskleri birbiriyle kuvvetli korelasyon halindedir (80).

Hipertansiyonun tanımı; SKB (sistolik kanın basıncı) ≥ 140 mmHg yahut DKB (diyastolik kanın basıncı) ≥90 mmHg üzerinde olması olayıdır (85). Kanın basıncı 160/90 üzerinde olmasının stroke riskini üç katına kadar yükselttiği tespit edilmiştir (86).

Diyastolik kan basıncında 5 mmHg, sistolik kan basıncında 10 mmHg düşme stroke riskinde yaklaşık olarak %50 oranında azalmaya sebep olmaktadır (87). Riskli durumu

minimum düzeye indirmede etken olan unsur, kontrollü olarak yapılan tansiyon ölçümüdür (88, 89).

60 yaşın üstündeki hastalarda 'SKB<130 mmHg' altında sabitlemek stroke sebepli mortalite ve morbiditeyi gözle görülür şekilde düşürdüğü görülmektedir (43). Diyabet hastalarında, sistolik, kanın basıncı 120mmHg diyastolik, kanın basıncı 80 mmHg, altında sabitleyebilmek, yaşam boyunca yaşanacak stroke risklerini %50 oranında düşürmektedir (89, 91).

- **Prediyabet ve Metabolik / Diyabetes Mellitus Sendromu Etkisi**

Stroka neden olan önemli risk unsurları içersinde; Prediyabet, Diyabetes Mellitus Tip 1, Tip 2' dir. Stroke geçmişine sahip vakaların %25'inde prediyabet, %25-%45 oranında ise diyabet hastası olduğu tespit edilmektedir. Stroke geçirmiş bütün vakalarda diyabet üzerinden araştırmalar yapılması önerilmektedir (29).

Diyabet tanısının konulmasıyla hemoglobin, HbA1c (A1c) ≥ %6.5 olmalı yahut açken ölçülen kandaki şeker ≥ 126 mg/dl ya da OGTT (oral glukoz tolerans test) ikinci saatteki kandaki şeker ölçümü ≥ 200 mg/dl olmalıdır. Prediyabet, tanısında hemoglobin, HbA1c (A1c) ≥ %5.7-6.4 yahut açken kandaki şekerin 100-125 mg/dl arasında olması, OGTT' nin saatte kan şekeri ölçümününde 140-199 mg/dl olmasıyla teşhis koyma sağlanmaktadır. Diyabet, 1.6 ila 6 kata kadar stroke olasılığını yükseltirken, tekrarlanan strokta bağımsız bir tehlike unsurudur (92, 93).

Diyabet, HL (hiperlipidemi), HT (hipertansiyon) vs. hayat tarzıyla alakalı hastalıklar ile beraberliği yüksektir (92). Bununla birlikte AF (Atrial Fibrilasyon) kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı vs. kardiyovasküler hastalıkların içerisinde diyabet tehlike unsuru oluşturmaktadır (29).

Diyabetli kadınların stroke riski erkeklere kıyasla yüksek olup, diyabetli kadınların stroke sonrası mortalitesi erkeklere oranla daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir (83). Diyabet, zaman geçtikçe korela biçiminde stroke olasılığını yükseltmektir. Diyabet hastası olarak geçirilmiş olunan bütün yıllarda, stroke olma riski % 3 olarak yükselmektedir (94).

Prediyabetik stroke ve rekürrens stroke içinde ciddi risk unsurudur. Stroke yaşamış, diyabet görülmemiş vakaların %50'sinde prediyabet tespit edilmektedir (95). Stroke yaşayan bütün vakalar prediyabet, yönünden incelenmelidir (96).

İnsülin direnci olan vakalarda, diyabet bulunmasada iskemik stroke olasılığının yükseldiği tespit edilmiştir. Diyabetli olmayanlarda, insülin düzeyindeki her 50 pmol/L değerindeki yükselme, stroke olasılığınıda %30'lara kadar yükseltmektedir (32). Kontrolü yapılmayan diyabet verileri, klinikte yatma süreleri, prognozları, vasküler demans, mortalitesi, morbiditesi ve stroke tekrarı gibi risklere gözle görünür biçimde etki etmektedir (92).

- **Dislipidemi ve Apolipoprotein B/A1 Oranın Etkisi**

Dislipideminin koroner arter hastalığıyla alakasını kanıtlayan birden çok ve güçlü araştırmalar belirlenmişken strokla alakalı birbiriyle çelişmekte olan yayın araçları bulunmaktadır. Ortalama kolesterol, seviyesiyle alakalı yapılan araştırmalar, arttıkça stroke olasılığının yükseldiğini, birkaç araştırmaysa aralarında anlamsız ilişki olduğu doğrultusundadır.

Sonuçta INTERSTROKE, araştırmasında stroke olasılığıyla alakası anlamsız bulunmuştur (76). Son zamanlarda yapılan bir meta-analiz stroke olasılığı bakımından minimum düzeyde olduğunu belirtmektedir (97). Trigliserit stroke alakasını ölçen araştırmalarda birbiriyle çelişmekte olan veriler ortaya çıkmaktadır. Trigliserit, seviyesindeki yükselişlerin stroke olasılığını yükselttiği, tersi doğrultusunda da düşürdüğünü kanıtlayan araştırmalar var olup, konunun halen kesinliği kabul edilmemiştir (98, 99).

Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol seviyesiyle stroke ilişkisi oldukça kuvvetlidir. Artan düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol seviyesi stroke olasılığını arttırdığı gibi, damar sertliğiyle (aterosklerozu) ilişkisinin varlığı tespit edilmiştir (100, 101). Kandaki (LDL) kolesterol seviyesinin ilaçla azaltılması sonucunda stroke (inme) olasılığının %21'e kadar düşürüldüğü çalışma sonuçları görülmüştür (102).

Lipoprotein, lipit ile proteinden oluşan yapısıyla damar sertliğini, damarda pıhtı oluşumuna neden olan organik maddedir. Lipoprotein, kanda APO (apolipoprotein) B

yoluyla nakledilmektedir. Üst seviyede lipoprotein, stroka sebebiyet veren mutlak unsur olmaktadır.

Lipoprotein bağlı fosfolipaz A2 (Lp-PLA2) enzimi, plakta inflamasyonla ilgili, pro-apoptotik özellikteki inflamatuar hücrelerin saldığı enzimdir. Lp-PLA2 kanda artan seviyesi iskemik strokta önemli ölçüde risk oluşturduğu gözlenmiştir (103).

Apolipoprotein (APO), lipo-proteinlere has kandaki taşıyıcı maddelerdir. Apolipoproteinin tanımlanan 5 türü varolup (APO A,B,C,D,E) taşıma özelliği haricinde enzimlere kofaktör görevi görmektedirler. APO A1, HDL kolesterolünün ana taşıyıcısıdır. APO B, HDL haricindeki diğer lipoproteinlerin taşınmasını sağlayan moleküldür. Kandaki artan APO A1'in seviyesi İS (İskemik stroke) olasılığını düşürürken, artan APO B seviyesi aksine İS olasılığını yükseltmektedir. Bu nedenle APO B/A1 İS için önemli bir etkendir. Oranın artması İS meydana gelme olasılığını arttırır (76, 77, 104).

- **Alkol'ün Etkisi**

Alkol alma düzeyiyle stroke olasılığı değişiklik göstermektedir (86). Alkol alımı düşük olduğunda İS olasılığı düşerken, alınan alkolün artması İS olasılığını yükseltmektedir (75). Düşük miktardaki alkolün dokularda insülin duyarlılığına sebep olmasına, HDL kolesterol seviyesini yükseltmesine, dokuda plazminojenin aktivasyon düzeyini yükseltmesine rağmen, plazmada fibrinojen seviyesiyle platelet agregasyonunun azalmasına sebep olur (32). Fazla alınan alkol, atrial fibrilasyon ile kardiakta aritim olasılığını arttırırken, serebral perfüzyonda azalmaya neden olmaktadır (32, 75). Stroke olasılığına etkisi olan diğer etmen alkol cinsiyle çeşitidir. Korunmak için optimal seviyede kırmızı şarap etkilidir (32). Yüksek miktarının stroke olasılığını yükselttiği görülmüştür. Haftalık 15000 mgr'dan fazla tüketilen alkolün, günlük 40-60 mgr'dan fazla tüketilen alkolün stroke olasılığını 2-3 kata kadar artırdığı görülmüştür (32).

- **Sigara'nın Etkisi**

Sigara stroke nedenli ölümlerin yaklaşık %15'ini oluşturur (28). Sigara kullanan kişilerde sigara kullanmamış, sigarayı on yıldır bırakmış kişilere oranla stroke olasılığının 2 ila 4 kata kadar arttığı görülmüştür. Sigara İS'un önemli etkenidir (94). Sigara nedenli stroke, kullanılan sigara oranına göre artar (29, 76). Sigarada bulunan kimyasal maddeler, serbest radikal oluşmasını, endotel vasküler hasara, fibrinojen oranının artmasına, platelet agregasyon artışına, hematokrit oranının yükselmesine ayrıca azalan HDL kolesterol seviyelerine neden olup, stroke olasılığının yükselmesini sağlar. Yapılan çalışmalar sonucunda sigara kullananların, kullanmayan veya bırakmış olanlara oranla total hemorajik stroke olasılığının 2 kat, intraserebral kanama olasılığının 2 kat, subaraknoid kanama olasılığının ise 3 kata kadar arttırdığı ortaya konmuştur (106). Stroke olasılığı, sigara kullanma sürecinden, sigaraya başlanan yaşa bakılmaksızın, kullanımın durdurulmasıyla azalır (107).

Sigara kullanımına bağlı, dumanına maruz kalma artışı stroke riskini arttırmaktadır (108, 109). Pasif içicilik stroka neden olan başlıca etmenlerdendir. Erken yaşta sigara dumanına maruz kalan kişiler maruz kalmayanlarla kıyaslandığında stroke olasılığı %30 olarak artmaktadır (33, 110). İnme hastalarıyla yapılmış çalışmalar sonucunda sigara dumanına maruz kalanların, stroke geçirme olasılığının daha fazla olduğu ortaya konmuştur. Stroke nedenli mortalitenin sigara maruziyetine uğramamış kişilere oranla iki kata kadar yükseldiği belirlenmiştir (111).

- **Obezite, Bel-Kalça Oranının Etkisi**

Obezite tanımlanırken, vücut kitle indeksi esas alınmaktadır. Vücut ağırlığı, boy uzunluğunun karesine bölünerek bulunur. Vüvut kitle indeksi; 25/29 kg/m^2 olarak hesaplandığında fazla kilolu, vücut kitle indeksi; >30 kg/m^2 obezlik, vücut kitle indeksi >40 kg/m^2 morbid obezlik adı ile tanımlanır. Vücut kitle indeksi; optimum aralıkta hesaplanan kişilerle fazla kilolu olanlar karşılaştırıldığında, stroke olasılığı %22, obez bireylerde ise %64 oranında artış göstermektedir (106). Obezlik, iskemik stroke nedenleri arasında görülmektedir (33, 106, 112).

Obezite, strok sebebi olma etkinliğinin tam anlaşılamadığı bir durumdur, vücutta artan yağ dokunun hücrelerde inflamasyonu arttırdığı, artan insülin direncininde damar sertliği meydana gelmesinde etkili olduğu bilinmektedir (33, 75).

Obezlik aynı zamanda, hipertansiyona, hiperlipidemiye, tip 2 Diyabete, koroner arter hastalığına ve atriyal fibrilasyona neden olan önemli bir etkendir. Bu hastalıklar strokla doğrudan ilgili olduklarından, obezitede etkili risk faktörlerindendir (29).

Belin kalçaya oranının strokla ilişkisi, obeziteden daha fazla bulunmuştur (76, 77). Erkekler için bel-kalça ilişkisi 0,9, kadınlar içinse 0,85 bel-kalça ilişkisinin üstü abdominal obezlik adıyla isimlendirilir. Abdominal obezitenin visseral yağ doku oranını ifade eden değişken olduğu düşünülmektedir (76, 113). Visseral yağ dokudan ayrılan inflamatuvar sitokinlerinin, subukutan yağ dokudan ayrılan sitokinlerden fazla oluşuyla çevre organlarda yüksek etkiler göstermesi nedeniyle bel-kalça oranının, obezliğe oranla daha etkili bir faktör olduğu kanıtlanmıştır. Bel-kalça oranının 0,1 birim olarak her artışı strok olasılığını %16 yükseltmektedir (114).

- **Fiziki aktivitenin Etkisi**

Belli aralıklarla yapılan bedensel aktivitenin sağlıklı kalmak adına yararı tartışılamaz düzeydedir. Fiziki aktivitenin, mortaliteyle morbidite üzerinde eksi yönde etkisi bilinmektedir. Bedensel aktivitenin yetersiz oluşunun her yıl yaklaşık 3.2 milyon kişinin ölümüne yol açtığı düşünülmektedir. Türkiye'de kadınlarda %87, erkeklerde %77 oranında insanlar gerekli olan egzersiz pratiğini hala oluşturmadığı ortaya çıkmıştır. Kişilerdeki hareketsizlik oranının boyutları oldukça ciddidir (115).

Beden aktifliği; haftalık en az dört saat belli aralıklarla optimum düzeyde ya da fazla yoğun olarak egzersiz yapıyor olmaktır (116). Düzenli olarak egzersiz yapan bireylerde AIS ve AIS'ye bağlı ölüm seviyesi düşmektedir (28, 32, 117). Egzersiz yokluğunda AIS'nin göreceli olasılığı %60'a kadar, hipertansiyonda %30'a kadar, koroner arter hastalığında %45'a kadar artmaktadır (118). Egzersiz yapıldığında HDL kolesterol, endojenik dokusal plazminojenin aktivasyonu ayrıca antiinflamatuar sitokinle kemokin artarken; fibrinojenin, platelet agregasyonunun ve homosisteinin azaldığı görülmüştür (32, 33).

Yapılan aktivitede artış görülmesi AIS olasılığının azalmasını sağlamaktadır. Fiziksel aktivitenin yoğunluğu AIS riskini azaltırken, optimum seviyedeki aktivitenin riskin azalmasında anlamlı olduğu ifade edilmektedir (29, 117). Günlük dört saatten fazla hareketsiz kalınması AIS olasılığını %37'ye kadar artırır (119). Haftalık minimum 150 dakika optimal seviyede veya 75 dakika maksimum seviyede kardiyo aktivitesi tavsiye edilmektedir. Yaşlılarda haftalık beş gün otuz dakikalık optimal seviyede ya da üç günde yirmi dakikalık maksimum seviyede aktiflik tavsiye edilmektedir (120).

- **Diyetile Beslenme Alışkanlığının Etkisi**

Kişinin diyeti strok olasılığını, değiştirilebilen diğer bir etmendir. Düzensiz beslenmeyle kötü diyet alışkanlığı iskemik strok ve iskemik stroka ilişkin mortalitenin etkilenmesini sağlayan etmendir (35, 76, 77).

Besinlerle alınan fazla oranda şeker, tuz, yetersiz alınan sebze, meyve, tam tahıl stroke ihtimalini arttırmaktadır (78). Stroke çalışmalarında sebze, meyve ve balıkla beslenmenin stroke olasılığını azalttığını, sakat at, yumurta, kırmızı et, kızartma türevleri, pizza ve tuzlu yiyeceklerin stroke olasılığını arttırdığı görülmüştür (76, 77). Elektrolit alımının stroke olasılığını etkilediği ortaya çıkmıştır. Tuz tüketiminin artması stroke olasılığını yükseltmekte, potasyum tüketiminin artmasıysa stroke olasılığını azaltmaktadır. Hipertansiyonla ilgili olan bu bilgiden yola çıkarak, günlük 2.3 gr ve fazlası tuz tüketimi stroke olasılığını %23 artırırken, potasyum tüketimi 1 gr artarsa stroke olasılığının %11 olarak azaldığı görülmüştür (93, 121, 122).

Günlük sebze-meyve tüketiminin artması stroke olasılığını azaltırken, strok nedenli ölüm oranıda azalmaktadır (122). Yeşil yapraklı sebzeyle, lahana benzeri sebzelerin ve turunçgillerin stroke olasılığını azalttığı görülmektedir (33).

Kırmızı et, işlem görmüş et alımı arttıkça stroke olasılığının arttığı belirlenmiştir (123). Diyete eklenen balık stroke olasılığını azaltır. İçeriğinde stroka karşı koruma sağlayan, omega-3 bileşiğinin, ateroskleroz ile trombozu engelleyen etkisinin yanında, D vit, temel aminoasit ve minarelleri içermesiyle ilişkilidir (124). Flavonolun gündelik alımının 20 mg/gün artması stroke olasılığını azaltmaktadır (125). Günlük bir ya da daha az yumurta tüketimi strok olasılığını %12 azaltmaktadır (126). Üç bardak çayın ve bir

fincan kahvenin günlük alınması stroke olasılığını azaltmaktadır (33, 127). Şekerli, gazlı ve tatlandırıcılı içecekleri tüketmek stroke olasılığını arttırmaktadır (33, 128).

Zeytinyağı tüketiminin artması strok olasılığını ve atriyal fibrilazyon oluşumunu düşürdüğünü göstermektedir (29, 33, 129). Akdeniz tip beslenmede, yani zeytinyağının, sebzenin, meyvenin, kuruyemişin, tam tahılın, balığın yüksek miktarda alınması stroktan korumaktadır. Bu durum zeytinyağının antioksidan ve plak stabilizasyon özelliğinden kaynaklanmaktadır (129).

- **Kardiyolojik Faktörler ve Atriyal Fibrilasyonun (AF) Etkisi**

Atriyal fibrilizasyon kişinin yaşına bağlı olmadan iskemik strok olasılığını beş kata kadar arttırabilen etmendir. AF nedenli strokta sol atrial apendikte meydana gelen trombüs, mikro-makro emboliyle serebral dolaşıma katıldığında oluşur. İskemik strokun ¼'ü AF'ye bağlıdır (130). Yaşın artmasıyla atriyal fibrilizasyon insidansı ve prevelansının arttığı görülmüştür. Atriyal fibrilizasyon prevelansının 50-59 yaşları arasında %1,5 olduğu, 80-89 yaşları arasında %23,5 olduğu saptanmıştır (29). Atriyal fibrilizasyonlu iskemik stroklu kişilerin sadece %39 kadarı beş sene yaşayabilmektedir. İçlerinden %21'i tekrarlayan stroku oluşturmaktadır (131, 132). Stroke hikayeli atriyal fibrilizasyonlu hastaların strok yineleme olasılığı iki kata kadar artış gösterir.

Atriyal fibrilizasyon, miyokart enfarktüsü, böbrek hastalıkları, protein üri gibi riskleri oldukça artırmaktadır (133, 135).

Geçici iskemik strokla sebebi belirlenmemiş strok içerisinde, paroksismal atriyal fibrilizasyon olasılığı %12-23'dür (130, 136).

Stroka neden olan farklı kardiyoloji riskleri arasında, son bir ayda meydana gelmiş miyokard enfaktüs, kalp yetmezliği geçmişi, dilate kardiyomiyopati, konjenital septal defektler, endokardid, aortik ark aterom, romatizmal kalp kapağı hastalıkları, prostatik kapak hastalığı yer almaktadır (137).

- **Psikososyal Sebeplerin Etkisi**

Uzun yıllar boyunca takibi yapılan depresyon hasta çalışmalarında yer alan bir meta-analize göre strok yaşama, total strok nedenli mortalite, iskemik strok olasılığını arttırmaktadır. Depresyonun, sempatik sinir aktivitesini aksatması, platelat agregasyon artışı sağlaması, hipotalamo-hipofizer aks bozulmasına bağlı nedenlerle stroka sebep olduğu saptanmaktadır. Depresyonunda yüksek tansiyon, diyabet, fiziki hareketsizlik gibi strokla doğrudan ilişkisi vardır (138). Strok sonrası ortalama üç hastadan birinin depresyonla baş ettiği görülmüştür (86).

Anksiyetenin strokta önemli bir etken olduğu bilinmektedir. Kronik anksiyetenin hipotalamo-hipofizer- adrenalin aks üzerindeki sempatik sinirlerde boşalmaya neden olarak, katekolaminde artış sağlamaktadır. Böylece ritm bozuklukları eşiği düşer, sonuç olarakta kardiyovasküler nedenlerle stroka sebep olduğu tahmin edilmektedir (139). Stresin psikolojik varlığında strok olasılığı 2 kata kadar artmaktadır (140).

- **Çevresel Toksin Etkisi ve Hava Kirliliğinin Etkisi**

Gelişmekteki ülkelerin hava kirlilik oranı yüksek olup, strok için uzun ve kısa vadede riskin artmasını sağlayan bir etmendir (75, 141). Gelişmekteki ülkelerin aniden oluşan inme oranının %29'nun hava kirliliğinden kaynaklandığı tahmin edilmektedir (76). Havanın kirliliği, havadaki boyutları farklı olan partiküllerle gazların birleşmesiyle meydana gelmektedir. Havanın partikülleri, CO, NO, NO_2, SO_2, O_3 gazları hava kirliliğine neden olan başlıca etmenlerdendir. Strok riskinin önemli ölçüde artmasına neden olan etmenler arasında çapının 2,5 mikron ve daha azı olan parçacıklar, yenilenemeyen kaynaklı yakıtların kullanılması sonucu oluşan parçacıklar ve Pb vardır (78). 2,5 mikrondan daha küçük parçacıklar, karotis stenoz içinde risk etmeni oluşturmaktadır (141).

Havada çapı 2,5 mikrondan az olan parçaçıkların artışıyla bölgedeki iskemik strok sebepli hastane yatışlarının morbidite, mortalite ilişkisinde bağıntı bulunmuştur (75). Havada tahrip edici parçacıkların strok olasılığına etkisi pro-aterojen özelliklerden anlaşılmaya çalışılmıştır. Etki mekanizmasının, lipoprotein ilgili, Fosfolipaz A_2 enziminde artış sonucunda inflamatuvar etkisiyle vasküler endotel tabakasının hasar

görmesi, bunun sekonder aterosklerozunu tetiklemesiyle, platelet agregasyonunun artmasıyla sonuçlanmaktadır (76, 141).

- **Enflamatuar Prosesin Etkisi**

Enflamatuar sürecin, vasküler endotel hasara neden olduğu, bunun trombozun oluşumunda artış oluşturduğu saptanmıştır. Enflamatuar hasarın sonunda strok olasılığı artar (75). İnflamasyon markeri, hsCRP'(High Senstive C Reaktif Protein) kandaki yüksek seviyesi strok olasılığını üç kata kadar arttırmaktadır (142). Hiperlipidemiye bağlı olmadan ölçülen CRP seviyesi fazla kişilerde statin grubundan rosuvastatinle CRP düzeyinin azaltılması sonucunda, strok olasılığında da düşüş görülmektedir. Kronikleşmiş enflamatuar mekanizmaların dayandığı hastalıklarda, (Sistemik Lupus Eritramatozus, Romatoid Artrit gibi) strok olasılığı düşük popülasyonlarda bile riskini arttırmaktadır (143). İnflamasyon sonucunda, stroka ateroskleroz (AS) oluşmasına, devam eden aterosklerotik plakda instabilitenin oluşmasına neden verdiği tahmin edilmektedir. CRP haricinde de inflamasyon oluşturan, enflamatuarda rolü olan pro-enflamatuar sitokin, mediatörleri bulunmaktadır. Bu mediatörler; pro-enflamatuara yol açan sitokinleri (IL-1, IL-6,IL-8), lipoprotein fosfolipaz A_2 'yi, matrix matelloproteinazları, TNF-alfa gibi mediatörleri ve enzimlerini içermektedir (32).

- **Enfeksiyon Sürecinin Etkisi**

Uzun süren enfeksiyonlar strok oluşturmada büyük bir risk teşkil etmektedir. Bakteri kaynaklı ya da virolojik kaynaklı enfeksiyonlar (C.pnömoni-H.pylori-H.İnfluenza-HSV-CMV-EBV) atero-sklerotik plağın oluşumasına neden olmasından ötürü strok olasılığını arttırdığı kanıtlanmıştır (75). Strok, enfeksiyondan kaynaklı hastane yatışlarında özellikle, üç günden doksan güne kadar enfeksiyonsuzlara nazaran artış göstermektedir (144). Sepsis, bağımsız stroka nedenidir. Sepsis, ayrıca platelet agregasyon, hiperkuagülopati, end organ mikroenfarktlara neden olmaktadır. Sepsis, atriyal fibrilizasyona neden oluşturmaktadır (75, 145).

- **Kronikleşen Böbrek Hastalıklarının Etkisi**

(KBY) Kronikleşen böbrek yetmezliğinin strokta keşfedilmiş risk faktörü olduğu ortaya konmuştur. (GHF) Glomerülüs filtrasyonunun hızının böbrek fonksiyonlarını tespit etmede geçerli parametre olduğu ortaya konmuştur. GFH<60 ml/dk düşük olduğunda, albümin-üri iskemik atakta geçerli riks oluşturur (78). GFH<60 ml/dk ya düşmesi %43'e kadar, her 10 ml/dk düşüştede %7'ye kadar strok olasılığını artırmaktadır (146). GFH<30 ml/dk alta düştüğünde iskemik atakta hemorajik transformasyonunda arttırdığı görülmüştür (147). KBY strok hastalarında kötüleşen prognoza, buna bağlı mortalite içinde riziko etmeni oluşturmaktadır (143).

Albümin-üri ile protein-üri (GFH) düşüklüğü geçerliliği yüksek strok olasılığı oluşturan değişkendir (148). Albümin-üri seviyesinin artmasıyla strok riski oluşmasında belirgin artış gözlenmektedir. Nedeninin albümin-üri endotelyel disfoksiyonunun gösterge olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (149). KBY vasküler kalsifikasyonun, ateroskleroz oluşumunun artması, üre toksinlerinin endotel hasarı, hiperkuagülopati artışı ve serebral perfüzyondaki otoregülasyonunun bozulmasına neden olarak strok olasılığını arttırmaktadır (147).

- **Uykunun ve Uyku Bozukluklarının Etkisi**

Uyku kalitesinin strok olasılığını arttırdığı çalışmalarla ortaya konmuştur. Günlük 8-9 saat uyku ve fazlası, 4-5 saat ve daha azı uyku, düzenlenmemiş uyku saatleri strok olasılığını arttırmaktadır. Strok riskini düşüren uyku süresi günlük 6-7 saattir (29, 150).

(OUAS); Obstrüktif Uyku Apne Sendromu olarak isimlendirilir. OUAS, stroka neden olan önemli bir etkendir. Horlama, OUAS' nın semptomu olup, horlama durumunda kişi strok olasılığı taşımaktadır. OUAS; uyku esnasında meydana gelen ataklar sonucunda oksijen denatürasyonu sonucunda oksitatif stres oluşumunu tetikler. Proenflamatuar etkisiyle vasküler inflamasyonun oluşumu sonucunda ateroskleroz gelişmesini kolaylaştırır (150, 151). OUAS ağırlaştıkca beynin ak maddesi gizli iskemilere yol açarken, karotisle intrakranial arterlerin aterosklerozunu arttırmaktadır (150). Ağırlaşmış OUAS'ye sahip bireylerde malign atımının atlaması, kalp bloklaşması, buna bağlı atriyal fibrilizasyona neden olabilmektedir (151).

- **Asemptomal Karotis Darlığının Etkisi**

Asemptomal karotis darlığının stroka yol açma olasılığı düşüktür. Darlığın %75 ya da azı olması durumunda strok olasılığı yıllık %1.3, %75 ten fazla olduğundaysa strok olasılığı yıllık %2-2.5 arasında olmaktadır (32). Tedavisinde, endarterektom ya da medikalize yollar kullanılmaktadır. Yapılan son çalışmalar, medikalize tedavilerin daha uygun olduğunu göstermiştir. Şu sıralar uygulanmış medikalize tedavilerin strok olasılığını yıllık %1'e kadar düşürdüğünü göstermiştir (32, 152, 153).

- **Madde ve İlaç Bağımlılığı**

Kokain, anabolik steroid benzeri maddeler, ilaca bağımlılık, eroin, amfetamin, opiod türevleri strok olasılığını arttırmaktadır. Bunların etkileri, aniden tansiyonun değişmesine, sempatomimetiksel deşarja, infektifalen dokardite, hiper-hipo kuagülopatiye, kardiak aritmiye, MI aterosklerozunu arttıran mekanizmalara neden olmaktadır (144).

2.5. İskemik Strok Sınıflandırılması

İS (İskemik strok), tromboz (kan pıhtısı), pıhtının embolisi, hipoperfüzyonun devam etmesi, bu rahatsızlıkların birlikte görülmesi sonucunda meydana gelen bir rahatsızlıktır. İS mekanizması anlaşıldığında, tedavide, korumada önemli adımlar atılacaktır. İS'nin mekanizmaları farklı süreçleri izlediğinden tedavilerde farklılaşma görülmektedir. İS'nin sınıflandırılması, karışıklığı önlemek, anlaşılırlığı arttırmak amacıyla aynı dil kullanılarak oluşturulmuştur. Sınıflandırma etyolojik farklılığı önlemek adına, TOAST (143), CCS (144), fenotip öncüllü CSS ile ASCO (156) olarak tanımlanmıştır. Güncel olarak kullanılan sınıflandırma türü TOAST'tır.

- **TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) Sınıflandırması**

TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflandırması hastanın yapılan en erken nöronal kontrolünde başlanmak üzere, bütün nörogörüntülemesi, kardiyolojik incelemesi, gelişmiş incelemeler yapılarak bitirilmelidir. TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) gruplaması 5 öncülden oluşur. Düzenlenen etiyolojiye göre incelemelerde, alt grup belirlenebilirse, ayrıca öteki sebepler dışlanırsa, yüksek olasılıklı şeklinde tanımlanır. Tetkikler neticesinde, alt tipler belirlenebilir fakat öteki sebepler tamamiyle dışarda bırakılamazsa düşük olasılıklı denir. TOAST sınıflandırması aşağıda bulunan tablodaki gibidir.

1. Kardiyoembolik inme
- Yüksek riskli
- Orta riskli

2. Küçük damar oklüzyonu
- Düşük riskli
- Yüksek riskli

3. Belirlenen diğer nedenlere bağlı inme
- Düşük riskli
- Yüksek riskli

4. Nedeni belirlenemeyen inme
- Belirlenmiş birden fazla neden
- Negatif inceleme sonuçları
- Tamamlanmamış inceleme

5. Büyük arter aterosklerozu
- Düşük olasılıklı
- Yüksek olasılıklı

2.5.1. Kardiyoembolik İnme

Kardiyolojik sebeplerden kaynaklanan, farklı strok nedenlerinin dışarda bırakıldığı inmeli hasta grubudur. Bütün İS'lerin % 20-30 kadarını teşkil etmektedir. İlerleyen yıllarda, yaşam süresinin uzaması, gelişmiş incelemelerin yaygın hale gelmesiyle strok sebeplerine bağlı mortaliteyle morbalitede artış görüleceği düşünülmektedir. Öngörülen bu durumda başlıca rol yaşın artmasıyla birlikte atriyal fibrilizasyon insidansının, prevelansının artması görülmektedir (157, 158). Kardiyoembolik stroklar içersinde atriyal fibrilizasyon % 45'den bütün İS'ler arasındaysa % 20'si kadarından sorumlu olmaktadır. Öteki kardiyoembolik strok sebepleri içerisinde sol ventrikül trombüsü, (MI) miyokard infarkt, romatizmal mitral kapak nedenleri vardır. Kardiyoembolik strok sebepleri riskli gruplar bakımından tablodaki gibi değerlendirilmektedir (159) (Tablo 2).

Tablo 2.2. Kardiyo-embolik strok sebepleri

Yüksek risk	**Orta risk**
Atriyal miksoma	Non bakteriyel trombotik endokardit
Yeni geçirilmiş MI (<4 hafta)	Sol atriyal türbülans
Mekanik protez kapak Enfektif endokardit Sol ventrikül akinezisi	Mitral kapak prolapsusu Patent foramen ovale Biyoprotez kalp kapağı
Sol atrial veya ventriküler trombüs Romatizmal kalp hastalığı	Atriyal fibrilasyon olmaksızın mitral stenoz Konjestif kalp yetersizliği Hipokinetik sol ventrikül segmenti
	Miyokard in faktüsü (>4 hafta ,< 6 hafta)

Kardiyoembolik inmeler, aniden başlayan, yüksek oranda defisitle ortaya çıkan, kortikal fonskiyonların oldukça etkilenmesine yol açan (homonim, hemianopsi, afazi), anterior ve posterior dolaşımın etkilenmesini sağlayan, rekürrens olasılığının fazla olduğu felç durumudur. Emboli, büyüklüğüne, oluştuğu noktaya göre değişiklik oluşturmaktadır. Kardiyoembolik felçlerde kortikal etkileme bölgesi oldukça büyük olduğundan laküner felçlerle kıyaslandığında semptomal nöbet yaşama riski fazladır (157, 160).

Kranial görüntüleme ardından, kardiyoembolik felçlerde diğer anterior koroidal

arter sulama alanları içersinde, aynı zaman aralığında gerçekleşmiş bir ya da daha fazla iskemik bozukluk bulunabilir. Etkilenmiş alanların; kortikal ve serebral beyin sapında, subkortikal bölgelerde 1.5-2 cm den fazla olduğu görülebilmektedir. Ayrıca striatokapsüler alanlarda infarktların genellikle kardiyoembolik felçten kaynaklandığı ispatlanmıştır. Bu sebeple; striatokapsüler bölge infarktlarında, atrial fibrilizasyon asal olarak, kardiyoembolik felç etiyolojisini incelemek önem kazanmaktadır (156).

Kardiyoembolik felcin prognozu kötü, rekürrens riskide yüksek olmaktadır. Kardiyoembolik felç geçmişi olanlarda rekürrens riskinin ilk 14 gün için%1-10 arasında olduğu görülmüştür. Dolayısıyla etiyolojiyi aydınlatmak adına yapılacak incelemelere biran evvel başlanarak, hastaların korumaya alınması gerekmektedir (161).

AF sıklıkla karşılaşılan kardiyoembolik felç nedenidir. Yaşla birlikte sıklığında artış görülür. Felç geçirmiş aynı zamanda AF'li hastaların tekrarlayan felç olasılığı 5 kata kadar artış göstermektedir. Ek olarak bazı risk etmenleri taşıyorsa felç olasılığı yirmi kata çıkabilmektedir (159).

Atriyal kardiyomiyopati, primer felç etiyolojisinde rol oynarken, direkt olmayan yollardan AF oluşmasına neden olarak felce sebep olmaktadırlar. Atriyal kardiyomiyopatiye ilişkin pek fazla çalışma bulunmamaktadır. Atriyal kardiyomiyopati, atriyum içersinde akineziye ve miyopatiye, sekonder trombus oluşumuna ek olarak ileti yollarındaki bozulmalar nedeni ile AF gelişmesine neden olmaktadır. Bir kere oluşan AF, kontraktil işlevlerini bozduğu için kardiyomiyopati ilerlemektedir (162, 163).

Miyokard infarktüsünün (MI) ardından ilk dört haftada maksimum seviyede olmak üzere stroke (inme) olasılığı fazladır. MI sonrasında, ilk ayın stroke (inme) olasılığı %2,5 kadardır.

Patent foramen ovale (PFO), sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Derin ven tromboz oluştuğunda, pulmoner emboli neticesinde stroke (inme) etiyolojisi gerçekleşebilmektedir. PFO'ya bağlı strokla rekürrens strok olasılığı yüksek değildir. İnfektifendokardit, stroke olasılığını oldukça artıran bir nedendir. Hemodinamik bozukluklar, dirençli yüksek ateş ve sistemik tromboembolizim görüldüğünde düşünülmektedir. Atriyal miksomanın, mitral kalfsifikasyonların, papiller fibroelastomun seyrekte olsa kardiyoembolik stroke neden olduğu belirlenmiştir. Yapılan son çalışmalarda; Bayes sendromunun iskemik strokla, vasküler demansa sebep olduğu ortaya konmuştur (137).

2.5.2. Küçük Damar Hastalığı (KDH)

İS'lerin %15-%30'u küçük damar hastalığından kaynaklanmaktadır. Serebraldeki (beyin) küçük damarlar, çapı 50-400 mikrometre olan arteriole, capiller, venülelerdir. Başlıca iki kaynaktan meydana gelmişlerdir. Birincisi, makro arteriolelerden, subkortikal beyaz maddeye kadar uzayan perforate arter arteriollerinden oluşur. İkincisi subaraknoid boşluktan subkortikal ak maddeye uzayan arter arteriolleri ile mikro vennöz yapılarıdır.

Küçük damar hastalığı, mikro vasküller yapıların sürekli oluşan patolojileri neticesinde meydana gelen laboratuar çalışmaları ve görüntülemeyle ulaşılan kliniksel şablonların adlandırılmasıdır. Küçük damar hastalığı, büyük damar hastalığında olduğu gibi vasküller damarların konvansiyonik görüntülenme teknikleriyle ulaşılamayıp, indirek subkortikal ak madde bozukluklarının serebral EMR ya da serebral tomografiyle belirlenmesi sonucunda, ortaya konmaktadır (164).

Küçük damar hastalıklarına dair EMR belirtileri çeşitli yelpazeler içersinde tanılanmıştır. Bu tip bozukluklar beyaz cevherle subkortikl gri cevheri kapsayıcı olarak düzenlenmiştir. Bozuklukları; subkortikl enfartüs, mikro-hemoraji, Laküner infarktlar, Virchow Robin boşluklar (PVM), ak madde intensiteleriyle atrofisidir. Terimlerden birçoğu laboratuvar çalışmalarında, akut nöronal eksikliğe neden vermezler fakat etkileri zamanla oluşmaktadır. Henüz mikro subkortikl enfarktüs sadece akut nöronal bozukluklarla anlaşılırken difüzyon ağırlıklı incelemelerle (DWI) açıklanabilmektedir (165).

Küçük damar hastalığına (KDH) dair terimler literatürde birçok isimde kullanıldığından, sözsel birlik sağlamak amacıyla, terimleri kullanırken bazı fikirler ortaya atılmıştır. Fikirlere göre, mikro subkortikl enfarktüs; laboratuar ve yapılan görüntülemelerin sonucunda, henüz gelişen, perforanarteriol beslenme alanının gelişmesiyle AIS (Akut İskemik Strok) adıyla tanımlanmıştır. Ak madde hiperintensiteleri, simetrik ve bilateral EMR' da T_2 ve T_2 Flair kesitlerinden hiperintensi, kavitasyonu ihtiva etmeyen, eksiklikler olduğundan, brainstemden gri maddeye uzantı gösterirlerse, subkortikl hiperintensite adıyla isimlendirilmektedir. Lakün; içinde BOS'la kaplı yuvarlak veya ovoid şekilde, 3 ila 15 mm çapındaki, iskemik inme veya hemorajik inme sonucunda meydana gelen bozulmalardır.

KDH nedenlerinden, en sık rastlanılanı arterioloskleroz ile SAA'dır. İkisi haricinde kalıtımsal KDH (CARASIL, CADASIL, MELAS, Fabry hastalığı), immünoloji KDH (Wegener granülamatozu, Sistemik Lupus, santral sinir sisteminin primer vasküliti, Churg-Strauss vasküliti), venöz kollajenöz KDH, diğerleri (Alzheimer hastalığı amiloid dışı vasküler dejenerasyon, radyasyon sonrası vasküliti) bulunmaktadır (164).

Arterioloskleroz, öte yandan aterosklerozun küçük damarların üzerinde bulunan şekli olduğu düşünülebilmektedir. Arteriolosklerozda, yaş, diyabet, hipertansiyon olasılık dahilinde bulunmaktadır. Meydana gelişi, tunikamedia tabakasında düz kas kaybı, lipohyalin madde birikimi, mikroaterom, fibrinoid nekroza, mikro anevrizmalar oluşması durumundan kaynaklanmaktadır. Ek olarak, kan-beyin bariyerinin bozulması, arteriollerde tansiyon değişiklikleri, perfüzyonun korunması, serebral vasküler otoregülasyon kaybolması sonucunda mikro-enfarktlar, mikro ve makro kanama meydana gelebilmektedir (164).

Orta ve küçük çaptaki arterlerin Beta-amiloid proteinini biriktirmesi neticesinde, serebral amiloid anjiopati meydana gelmektedir. Birikim sonucunda damarlarda fragmantasyona, kan-beyin bariyerinin bozulmasına, kan damar dışına çıkıp yayılmasına ve mikroanevrizmaya neden olmaktadır. Genellikle ilerleyen yaşlarda meydana gelerek, lober kanamalarıyla mikro iskemileri oluşturur (170). KDH'nın etiyolojisinde neden daima iskemik olmaz, mikro-makro hemorojilerde olabilmektedir. Hastalıkta görülen iskemiler, damar lümeninde aniden gelişen obliterasyonlar sonucunda lakuner iskemilere, kronik ve progresif obliterasyon gelişmesi sonucunda yasak madde hiperintensitesi ve lökoariozise neden oluşturmaktadır. Damar duvarındaki birikmeler neticesinde, damar rüptürlerinin veya mikroanevrizma rüptürlerinin kanamalara neden olduğu düşünülmektedir (164).

KDH'da klinikte şiddetli, yeni subkortikl infarkt ve hemoraji meydana gelebilmektedir. Meydana gelen, subkortikl infarktlar ilerlediğinde, laküner kaviteler oluşmaktadır. Laküner sendrom adıyla tanımlanmış yirmiye yakın spektrum bulunmaktadır. Sıkça karşılaşılan, pons, korona radiate (dizartri beceriksiz el), kapsüla interna (saf motor), talamo-kapsuler, korona radiate (motorsensör), ataksik hemiparazi (pons, internal kapsül, korona radiata), saf duyu (talamus) sayılabilmektedir (166). (Tablo 2. 3).

KDH'a bağlı ak madde hiperintensiteye (BCH) sahip hastalarda %20-40 civarında

demans ya da kognitif fonksiyon kayıpları, %10-20 civarında psikiyatrik bozukluklar ya da depresyon, %30 civarında vasküler parkinsonizm, son olarak %20 civarında inkontinans oluşmaktadır (167-169).

KDH, kognisyonu oldukça etkiler. Yalnızca, laküner büyüklüğünde olan infarktların kognisyonu etkilemediği görülmüştür, fakat öncesinde BCH yaşamış veya kritik alan infarktı sonrası laküner büyüklüğündeki infarktlar kognisyon için belirgin lezyonlara neden oluşturabilmektedirler. Kritik alan infarkt bölgelerinde lokalize yeri sıklıkla talamustur. Talamus haricinde, kapsula interna son olarak korona radiata olmaktadır. Sıkça oluşan benzer semptomlar gösteren, GİA, subkortikal infarktın öncüsü olabilmekte, genellikle kapsüler enfarktla son bulmaktadır (27).

Tablo 2.3. Laküner sendromlar

Talamik amnezi	Lateral pontomedüller sendrom
Ataksik hemiparazi	Serebellar ataksi ve çapraz 3. Sinir felci
Dizartri-beceriksiz el sendromu	Talamokapsüler İnme
Saf motor hemiparazi ve 'motor afazi'	Hemiballizim
Saf motor hemiparazi (yüz korunmuş)	Alt baziller dal sendromu
Sensori-motor sendrom	Saf motor hemiparazi ve konfüzyon
Saf motor hemiparazi ve horizontal bakış felci	Locked-in sendromu (bilateral saf motor hemiparazi)
Saf motor hemiparazi	Saf motor hemiparazi ve çapraz 3. Sinir felc

Nörogörüntülemeler ak madde hiperintensititesini (BCH), küçük damar hastalığını (KDH) anlamlandıran göstergelerdendir (164). Hiperintensitenin (BCH), yerleşme yeri, kapsüla interna, bazal gangliyonlar, kapsula eksterna, oksipital lob, beyin sapı olabilmektedir (170). Hiperintensitede (BCH) risk oluşturacak etmenler açıklanmıştır. Bu etmenler; hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara kullanımı, yaş, nokturnal hipoksi ve APO e4 aleli taşıyıcısı olma durumudur. Oksipital lobta görülen durumlarda apolipoprotein e4 aleli taşıyıcılığının görüldüğü, kortikal kanamanın fazla olma durumu oluştuğu açıklanmıştır. BCH oranındaki artış, İS (iskemik strok) olasılığını 1,5 kata kadar, HS (hemorajik strok) olasılığını 3,5 kata kadar arttırır (171).

PVM (Perivasküler mesafe) hacminin artması; yaş, hipertansiyon, kronik arter hastalığıyla artış göstermektedir (161). Lakün anlam olarak, içi sıvı dolu kavitedir. Çapı 3- 15 mm kadar olup, BT'de hipodens, T1 ile T2 Flair sekanslarında hipointens, T2'de hiperintens bozukluklarıdır (170). Virchow Robin (Perivasküler mesafe) intra-serebral yerleşim çalışmalarında, hipertansiyonlu yaşlı hastaların perivasküler mesafede sentrum semiovale yerleşmişken, BCH oranı artar, hipertansiyonlu hastaların perivasküler mesafesi bazal ganglia'da sıklaşır (173). Genişlemiş bazal ganglia'daki perivasküler mesafe İS olasılığını 1.82 kata kadar yükseltmektedir (174). Serebraldeki (beyin) mikro kanamalarının stroke, demans, hemorajik stroka sebep olduğu belirtilmektedir. Mikro hemorajinin tespiti, strok olasılığını 2.14 kata kadar yükseltmektedir (175). Mikro kanamalardan, parietal lobla, oksipital loba yerleşmiş olanları, serebral amiloid anjiyopati ve apolipoprotein e4 taşıyıcılığıyla, bazal ganglia yerleşimi olanlar hipertansiyon ve aterosklerozla ilgili olmaktadır (164). T2'de hiperintens halkasının varlığına, BCH (hiperintensite) refakat ederse küçük damar hastalıklarını besleyen bir durum oluşturur. Lakün bir tane bulunuyorsa, İS'ye dair olasılığı 1.5 kata kadar, lakün birden fazla olduğundaysa, İS olasılığını 3 kata kadar arttırmaktadır (177).

Oluşan yeni küçük subkortikl infarktların, çapı 20 mmden küçük, T_2 ve T_2 flair hiperintensi, SWI sekansında izodensi, DWI'da, difüzyon kısıtlanması olan bozukluklardır (152). Konfüzyon tablosu, uygun klinik nörogörüntüleme semptomları tespit edilmiş vakalarda yeni küçük subkortikal infarkt adıyla anılmaktadır (178). Lakün, adıyla anılan terimler yalnızca iskemik inme olarak değil, hemorajik veya inflamatuvar süreçler ardından meydana gelebilir. Bu durum laküne dayalı belirtiler içinde görülür. Laküner enfarktlar çoğunlukla penetran arterlerinin lipohiyalinözü ya da mikroateromuyla oluşsa da, penetran arterlerin proksimalinde oluşan aterosklerozun veya karotis arterlerin embolizasyonuyla oluşacağı anlaşılmaktadır (179). DWI incelemelerinde, laküner büyüklük anlaşılırken, iskemik infarktlarının tamamı lakün meydana getirmez. Oluşan eksiklikler tamamıyla düzelme göstereceği gibi, BCH'nın devamlılığı sürebilmektedir (170).

2.5.3. Büyük Arter Aterosklerozu

Büyük arter olarak adlandırılan, karotis ile vertebrobaziler sistemin intrakranial arterler ve ekstrakranial arterlerde (anterior serebral, posterior serebral, internal karotis,

vertebral, middle serebral, baziller) bulunan patolojik durumlardan dolayı meydana gelen İS'lerdir. TOAST tablosunda, bozukluğu besleyen alandaki büyük arterlerde en az %50 daralma tespit edilirse, İS'da büyük arter ateroskleroz söz konusu olabilmektedir (154). Daralma yanında, ülser plak durumu, büyük arter ateroskleroz açısından önem taşımaktadır. İS'lerin, %15 ila %50'si büyük arter ateroskleruzundan dolayı oluşmaktadır. İskemik strok patofizyolojisi incelendiğinde, ciddi nedenlerden biri aterosklerozdur. Ateroskleroz yaygın görülen, ilerleyen bir sayrılıktır. Ateroskleroz, meydana gelirken kolesterol ihtiva eden, köpük hücre olarak adlandırılan, makrofajların subendotelyal tabaka içersinde birikerek, intima tabakasının inflamatuvarına yol açıp, proliferasyonu harekete geçirerek, endotel disfonskiyona yol açmasıdır. Subendotelyal bölgede biriken, lipoproteinlerin oksidatif stresle enfalamatuar aşamalarla oksitlendiği görülmektedir. İnflamasyon cevabı verilirken mediada bulunan düz kaslar, prolifere olup intima tabakasına geçmektedir. Düz kas hücrelerini enflamatuar hücreleriyle, fibröz tabaka sarar, sonuçta aterom plak meydana gelmektedir. Ateroskleroz ilerlemeye devam ettikçe plak lümenini daraltır, bu durum, stenoza plak rüptürüne neden olduğundan tromboembolik olayların oluşumuna yol açmaktadır.

Strok, aterom plakta yırtılma nedeniyle tromboz oluşumuyla ya da yırtılan plak sonucunda, serbest kalan plağın distalde diğer damarla embolizasyonuyla meydana gelmektedir. Ateroskleroz çoğaldıkça, arter lümenin darlığı arttığından, hipoperfüzyon oluşmaktadır. Anostomozun yetersizleştiği alanlarda (beyin tabanında bulunan perforan arter alanlarıyla, desenden medüller arterioller arası, orta-arka serebral arter, ön-orta serebral arter) watershed infaktları oluşmaktadır. Watershed infarkt gelişimi büyük damarların ciddi ölçüde darlığının işareti olmaktadır.

Büyük arter aterosklerozu nedenli stroklar, klinik araştırmalarda, GİA'dan başlayarak, maling orta serebral arter sendromu gibi bir çok durum oluşturabilmektedir. Amarozis fugaks, retinal arterde geçici hipoperfüzyon sonucu tek gözde tam ya da kısmi görme yetisi kaybıdır ve geçici iskemik atak olarak değerlendirilmektedir. İnternal karotisin ciddi bulgusu olarak, amarozis fugaks kabul edilmektedir (180). Karotis arter hastalığının belirtileri; motor, duyusal yakınmalar, görme alanı kayıpları, afazi, yüksek kortikal fonkisyon kayıpları olarak görülmektedir. Vertebrobaziler sistem nedenli belirtiler; motor, duyu kayıpları, ayrıca diplopi, ataksi olarak isimlendirilmektedir.

Lezyonlar, kortikal, subkortikal, beyin sap kısmında 1.5 cm'den büyük olmalıdır.

Watershed infarkt alanlarındaki bozukluklar, büyük arter hastalığında ciddiyet teşkil etmektedir (181).

2.5.4. Belirlenen Diğer Nedenlere Bağlı İnme

Bütün strok (inme) sebeplerinin %5'lik kısmı, belirlenen diğer sebeplere bağlı inmeler meydana getirmektedir. Hematolojik, vasküler, kategorize edilemeyen nadir sebepler olmak üzere 3 gruptan oluşur. Vasküler sebeplerden, inflamatuvar vaskülopatiler (bağ dokusu ilişkili vakülitler, santral sinir sistemi premier vaskülit, temporal arterit, toksik iişkili arteriopatiler, infeksiyöz arteriopati, malignite ilişkli arteriopatiler), inflamatuvar olmayan vaskülopatiler (vazokonstriksiyon sendromlar, herediter hastalıkları, diseksiyon, radyasyon ilişkili vaskülopati, reversıbl fibromusküler displazi) olmak üzere sınıflandırılır. Hematolojik sebeplerde; kırmızı hücre hastalıkları (polistemia rubra vera, orak hücreli anemi), koagülasyon bozuklukları (protrombin gen mutasyonu, Faktör 5 leiden mutasyonu, antitrombin III eksikliği, dissemine intravasküler koagülopati, protein C/S eskikliği, antifosfolipid antikor sendromu), platelet bozuklukları (esansiyel trombositoz) dır. Kategorize edilmeyen strok (inme) sebeplerinden, migrenle ilgili inmeler içersinde, MELAS (Mitokondriyal Ensefalopati Laktik Asit ve inme), atipik emboliler (yağ, hava embolisi vb.) bulunmaktadır (155).

Diseksiyonların yaşanan ilk İS'lerin %2'sini oluşturduğu açıklanmıştır. Diseksiyonlar, vasküler intima tabakasında oluşan yırtıklardan dolayı, yırtık hattının tamamında hematom meydana gelmesidir. Hematomun intima tabakasına doğru genişlemesi, damar lümeninin obstrüksiyon nedenli hemodinamik infarktlar oluşturmasına, yırtılan intima tabakasının emboli kaynağı oluşturarak, distal embolizme neden olmasıyla sonuçlanabilmektedir. Eğer hematom, adventisya tabakası yönünde gelişirse, anevrizmalara neden olur. Yapısal proteinlerin etkilendiği kollajen hastalıklarından, Marfan sendromu, Ehler Danlos sendromu oluşabilmektedir. Fibromusküler displazin (FMD), osteogenezis imperfekta hastalıklarıda görülebilmektedir (182). Diseksiyonların en sık karotis arterin bifürkasyonun 2 cm distalinde oluştuğu, intrakranialın kaba tabanında, karotis arterde clinoid kısımda oluştuğu görülmektedir. Klinikte gençlerde, baş ağrısı, pultasil kulak çınlaması habercisi olmaktadır. Strok seyrek görülmektedir. Karotis arter diseskiyonunun servikal zincir

hasarından dolayı, Horner sendromuna, 12. kranial sinir felcine neden olabilmektedir. Vertebral arter diseksiyonunun sıkça C1/C3 segmenti, intrakranial alanınsa, PİCA (posterior inferior serebellar arter) bifurkasyonunda oluşarak, wallenberg sendromu yol açabilmektedir. Baziler arter diseksiyonunun seyrek görüldüğü açıklanmıştır. Tanılamada DSA altın standart oluşturmaktadır, önemli bulgusu, damar lümenin giderek daralarak, kalem ucu görüntüsü oluşturmasıdır (182).

Kadınlarda erkeklere göre 2 kat daha sık görülmektedir. Dört ile beşinci dekatta daha çok rastlanmaktadır. FMD sıkça renal ile karotis arter tutulumunda görülürken, ekstrakranial karotis, arterlerde sıkça C1/C2 segmentinin, intracranial clinoides ve petroz segmentine tutunmaktadır. Klinikte Fibromusküler displazi (FMD) genel olarak asemptomatik olduğundan, karotis arter tutulumu Horner sendromuyla başlamaktadır. Seyrekte olsa hemodinamik infarktı oluşturmaktadır. Henüz bir tedavisi bulunmamıştır (183).

Lokalizasyon olarak, supraklinoid bölgede damar düz kas hücresinin proliferasyonu, intimal kalınlaşması, elastin kümeleşmesi nedenli oklüzyonlarla devam eden, Moyamoya hastalığı, intrakanial damarda oklüzyonla seyir gösteren kronik progresive etiyolojik olarak ateroskleroz, enflamatuar süreç göstermeyen vaskülopati durumudur. Willis poligonu, etrafındaki vasküler bölümlere (parankimal damarlar, transdural, leptomeniksler) perforan dallar, anostomozlar gönderir. DSA'nın incelemesinde, anostomozların düzensiz görünüme sahip olduğu, bu görünümün (Japonca: sigara dumanı) moyamoya ismiyle isimlendirilmesine sebep olmuştur. Moyamoya hastalığında, anevrizmatik genişlemeler meydana gelir, sıkça arka sistemde yer tutmaktadır. Hastalık birinci ve dördüncü dekatta üst seviyeye çıkmaktadır. Klinik olarak, çocukluk çağında İS sık görülürken, yetişkinlik çağında hemorajik stroke (HS) sık görülmektedir. GİS, kognitif fonskiyon bozuklukları, koreatetoz, baş ağrısı gibi durumlar sıkça görülmektedir (184).

Anjiyitler (vaskülitler), damar duvarındaki doku ölümü ya da granülomlarla birlikte enflamatuar bir vaskülopatidir. Sınıflandırırken, patolojik, klinik, serolojik olarak ayrılır. Diğer yandan, merkezi sinir sistemine tutunan, damarların boyutuna ilişkin, küçük damarlara tutunan (Churg- Strauss sendromu), orta ebattaki damarlara tutunan (poliarteritis nodoza), büyük boyuttaki damarlara tutunan (temporalarterit) olmak üzere sınıflandırılmıştır (185).

Geniş damar anjiyitleri; takayasu ile temporal arteritlere aittir. Takayasu arteritinin maximum elastik yapısı, yüksek yapılı damarlara (aort ve dalları, pulmoner arter) tutulan granülomlarla devam eden anjiyitlerdir. Genel olarak kırk yaşından küçük kadınlarda sıktır. Klinik olarak iskemik infarkt ekstremitlerde kladikasyo, periferik arter hastalığı, miyokard infaktüsü benzeri arteri okluzif meydana gelmektedir. Poliarterit nodoza orta ila küçük boyuttaki arterlere tutulan nekrozitik anjiyittir. Virolojik enfeksiyonlarla ilgisi kanıtlanmıştır.

Klinik olarak deri döküntüleri, renal (böbreğe ilişkin), gastrointestinal (sindirime ilişkin) tutulma oluşturmaktadır. Nörolojik tutulmada sıkça mononöritis multiplex oluşmaktadır. PAN (Poliarterit nodosa) tanısı konmuş hastalarda % 10 kadarında, iskemik veya hemorajik strok görülmektedir (185). Küçük damar anjiyitlerinde, Behçet hastalığı, Wegener Granulomatosis, Churg-Strauss sendromu, sistemik lupus bulunmaktadır. Wegener Granulomatosis, klinikte böbrek, akciğer gibi organ yollarına tutulan anjiyittir. Ağızla, nazal mukozanın içersinde granülom bulunduran, cilt lezyonları bulunmaktadır. Bu durum, akciğerin nodül kitleleri oluşturmasını, böbrek fonksiyonlarının bozulmasını sağlayan nefrotik durumlara yol açmaktadır. Wegener's granulomatosis nadir görülen durumlardandır inme, hastalarda % 4 oranında olduğu saptanmıştır (185).

Primer merkezi sinir sistemi anjiyitiyse, yalnızca merkezi sinir sisteminde tutulma oluşmuştur. Küçük ila orta ebattaki damarlara tesir eder. Semptomları arasındaensefalopati, başağrısı, fokal nörolojik defisitler vardır. Hastalığın relaps, subakut, kronik progresif olarak farklı seyir gösterdiği saptanmıştır (186).

Hematolojik stroke sebepleri için kazanılmış ve genetik olmak koşuluyla değerlendirme yapılmaktadır. Stroke, pıhtılaşma etmenlerindeki bozulmalara, eritrositlerdeki bozulmalara, platelet işlev bozulmalarına, pıhtılaşma dengesinde bozulmalara sebep oluşturabilmektedir. Hematolojik kaynaklı stroke sebepleri, ayrıca sebebi anlaşılamayan genç stroklu vakalarda değerlendirilmektedir. Metaanalizler, mutasyon bulunan genç arteryel stroklu bireyler için önemli olmaktadır. Protein C/S noksanlığı, anti-trombin-3 eksikliği benzeri hastalıkların iskemik strokla zayıf olsa da ilgisi saptanmıştır.

Homosistein aminoasidi yüksekken, tromboza eğilim artış gösterir ve iskemik stroka neden olduğu saptanmıştır (187). Antifosfolipit antikor sendromu, protein C ve platelet hemostazıyla birlikte hiperkoagülopati oluşturan hastalıktır. Sistemik

hastalıklarla birlikte seyir gösterdiği gibi tek başına da varlık gösterebilmektedir. Antifosfolipit antikorlarına topluluğun % 10 kadarında rastlandığından, antifosfolipit antikor sendromuyla antikor saptanmasını ayırt etmek gerekir. Antifosfolipit antikor sendromunda nükseden tromboemboli yaşayan ya da 3 aylık aralıkla bakılan antifosfolipit antikor saptanmasıyla tanımlanmaktadır (188). DIC (Dissemine intravasküler koagülasyon); sepsis, travma, malignite, cerrahi gibi durumlarda koagülasyon sistemini bozarak, oluşan mortalitesi yüksek olan hastalıktır. DIC halinde, mikrovasküler dolaşım, tromboz ile endojen fibrinoliz bir arada meydana gelmektedir. Bu sebeple hastalarda iskemik strok ile hemorojik strok bir arada meydana gelebilir. OHA (Orak hücreli anemi) stroka seyrek olarak neden olur ama OHA'lı vakalarda % 10-20 arası strok oluşmaktadır. OHA, geniş damarlarda, anastomoza ve revaskülarizasyona sebep olur. Bununla birlikte, OHA krizinin, kan viskositesinde artış nedenli, mikro vasküleroklüzyonlarla birlikte iskemik stroka neden olduğu saptanmıştır. Sıkça görülen nöral belirti baş ağrısıdır. O_2 takviye edildiğinde, kan viskositesinin düştüğü görülmüştür. Anemi, serebral vazodilatasyon nedenli, intraserebral kanama riskini arttırmaktadır (189).

Strokta çevresel etmenlerle beraber, genetik etmenlerinde etkili olduğu göz ardı edilemez. Bir çalışma göstermiştir ki; monozigot ikizlerin strok olasılığı, dizigot ikizlere göre %65 fazladır. Stroka sebep olan herediter hastalıklar; otozomal dominant genlerden; CADASIL, vasküler Ehler Danlos Sendromu, OD polikistik böbrek hastalığı tip I ve II, herediter amiloidozla ilgili intraserebral kanamalardır. Otozomal resesif genlerden; OHA, CARASIL, homosistein üridir. X'e bağlı resesif genlerden; Fabry hastalığı ile mitokondrial genetik geçişli MELAS'tır. Fabry, alfa galaktozidaz enzim aktivite eksikliğiyle oluşan, endotel ile düz kas hücrelerin lizozomlarında lipitde posit birikimiyle seyreden birhastalıktır. Klinikte erken yaşta strok, miyokard enfarktüs, böbrek yetmezliği oluşabilmektedir.

Ciltte anjiokeratom, özellikle gövde, ekstremiteve gözde korneal distrofilerle saptanabilmektedir. Nöral erken bulgusuysa ince lif nöropati nedenli ekstremite distalinde akroparesteziyle yanma ağrılarıdır (190). CADASIL nükseden GİA/iskemik strok atağı, migren tipi kronik baş ağrısı, duygu durum bozukluğu ve progresif demans tablosuyla seyreden 19. kromozomdaki NOTCH3 gen mutasyonuyla meydana gelen genetik rahatsızlıktır. Belirtiler, genel olarak 30'lu ve 40' lı yaşlarda meydana çıkmaktadır. Mitokondrial ensefalopati; laktik asidoz, inme (MELAS) mitokondrial genomun

oluşturduğu mutasyonlar neticesinde gerçekleşmektedir. MELAS, krebs döngüsünü etkilerken, %80 vakada tRNA kodu oluşturan A3243G gen mutasyonu tespit edilmiştir. Klinikte genç stroke, nöbetlerle birlikte oluşan ensefalopati ve demansla birlikte olup, maternal geçiş mevcuttur. Laboratuvar incelemelerinde laktik asitin yüksek olduğu, çizgili kasların biyopsisinde, ragged red lifleri gözlenmiştir. EMR incelemesi sonucunda, oksipital lobta belirgin iskemik bozukluklar tespit edilmiştir (191). Hiperhomosisteinemi OR geçiş özelliği oluşturan, sistatiyonin beta-sentaz enziminin eksikliği sebebiyle oluşan hiperkoagülopati neden olan bir hastalık olmaktadır. Homosisteinürilli 40 yaşın altındaki hastalarda %60 kadarında iskemik strok meydana gelir (181). CARASIL OR geçişli olup, CADASIL'le benzeyen özelliklere sahiptir. Genel olarak Uzak doğu Asya'da ispatlanmıştır. Klinik olarak vertebral disk bozukluğu, kifoskolyoz, alopesi, stroke, demansiyel semptomlar ve nöbet görülmektedir (192).

2.5.5. Nedeni Belirlenemeyen (Kriptojenik) Stroke

Nedeni bilinmeyen (kriptojenik) stroklar bütün strokların %5 kadarını meydana getirmektedir (193). Tetkiklerin artmasıyla, görüntüleme yöntemleri gelişmesiyle, nedeni bilinmeyen strokların birçoğu tromboembolik nedenli olduğunu açığa çıkarmasıyla, 'nedeni bilinmeyen inme' adı yerine 'nedeni belirlenemeyen tromboembolik inme' anlamındaki ESUS (Embolic Strokes of Undetermined Source) ismiyle adlandırılmıştır. Kriptojenik strok sebepleri içinde, patent foramen ovale (PFO), paroksismal AF, atriyal kardiyomiyopati, arkus aorta aterosklerozu, substenotik ateroskleroz, sol atriyum disfonksiyonu, hiperkuagülopati sayılmaktadır (194). Kriptojenik stroke, sebepleri içinde %9 ila %25 ESUS tespit edilmiştir. ESUS tanı konması; BT ya da EMRG'le laküner strokun hariç bırakılması, iskemik bölgeyi besleyen intrakranial-ekstrakranial damarların %50 oranından fazla daralması tespit edilememesi, major kardiyoembolik strok kaynağının tespit edilememesi, spesifik strok nedeninin saptanmaması gerekmektedir. ESUS tanılı vakalarda yıllık stroke tekrarı %4.5 tur.

Geçici İskemik Stroke

GİS, WHO'ya göre, vasküler kökenli olduğu düşünülen ve 24 saat ya da daha kısa süreli geçici nöral defisitlerdir (195). Fakat serebral iskemik görüntülemede açıklanması

veya doku histopatolojik olarak tanılamayla ilgili olmadığından tanım eksiktir. Bu sebeple, Amerikan Kalp ve İnme Cemiyeti' ne göre GİS; fokal beyin, spinal, retinal iskemi nedenli oluşan, görüntülemede akut enfarktın bulunmadığı, bir saatten daha kısa, geçici nöral defisit şeklindedir (196). Bir günden daha kısa süren nöral defisit şeklinde tanılanan vakaların %60'ında 1 saat içinde belirtilerin kalmadığını, %14 ünde, 6 saatten uzun olduğu açıklanmıştır. GİS belirtileri genellikle 1 saatte yok olduğu, olgulardan nöro görüntülemelerden farkta yakalanma oranı, 1 saatten uzun olgulara göre daha azdır. Belirtiler bir saatten uzunsa, olguda GİS değilde, iskemiklezyon olması daha olasıdır, kendiliğinden düzelme olasılığı %15'e kadardır (197, 198). Belirtilerin tamamiyle gerilediği, fakat görüntülemede serebral iskemik stroke tespit edilen, vakalar TSI (Transient Symptoms with Infarctıon) 'enfarktın eşlik ettiği geçici semptomlar' şeklinde tanımlanmaktadır (199).

Klinikte tek taraflı, motor-duyu defisiti, dizartri, disfazi, homonim hemianosi veya monooküler amarozis görülmektedir. Konfüzyon, bilinç değişikliği, nöbet, inkontinans belirtileri içinde bulunmamaktadır. GİS, serebral hipoperfüzyon veya tam oklüzyon ile sonrası, rekanalizasyon olarak saptanmaktadır. GİS olasılığı kollateral dolaşımı bozuk ya da yetersiz olan bireylerde (periventriküler lökoariozis vb) daha fazladır (200).

GİS riskleri, iskemik stroke riskleriyle benzerdir. Çünkü, GİS yaşayan vakaların %4'ü iskemik infarkt yaşamaktadır (201). GİS belirtileri, bir saatten kısa olan vakaların DWI incelemelerinde %30 kadarında iskemi tespit edilmiştir. DWI tetkiklerinde, iskemi belirlenen vakaların belirti gösterdikleri zamanların, saptamayanlara göre uzun olduğu belirlenmiştir. İskemik stroklu vakalarla karşılaştırma yapıldığında, klinik GİS'lu vakaların iskemi lezyonlarının ebatı daha küçük, yarısı multiple eğilimi göstermektedir. GİS belirtileri sonrasında, iskemik lezyonu bulunan vakalarda üç ay süre içersinde, iskemik stroke tekrarlama olasılığı %10.8, büyük damar hastalığı taşıyan vakalarda risk %32'ye kadar yükselmektedir (202).

ABCD2 skoru (Tablo 4) GİS yaşayan vakalarda tekrarlama olasılığını hesaplamak için belirlenmiştir. ABCD2 skoru açılımı A=Age (Yaş), B=Blood Pressure (Kanbasıncı), C=Clinical Symptoms (Klinik bulgular), D2=Duration (Süre) and Diabetes (Diyabet). Toplam skor 7 olup, 0-3 puan düşük risk, 4-5 puan orta risk, 6-7 puan yüksek risk şeklinde değerlendirilir. 48 saatte stroke olasılığı için, düşük risk %1, orta risk %4, yüksek risk %8'tir (203, 204). ABCD2 skorlama sonuçları strok olasılığından çok, stroklu vakaların

strok oranını belirlemede kullanışlıdır. Skorlama, büyük damar hastalığı, atak geçirme sayısı, görüntülemelerde difüzyon kısıtlamasını da bulunduran, ABCD3-I skorlama şeklinde meydana getirilmiştir (205).

GİS tedavisi, ilk haftalarda tekrarlayan strok olasılığı fazla olduğundan önem taşımaktadır. Hızlı şekilde gereken incelemelerin tamamlanıp, uygun görülen, endovasküler, medikal ya da cerrahi müdahalelerle strok olasılığı %80'e kadar düşmektedir.

Tablo 2.4. ABCD2 risk skorlama tablosu

Kriterler	**Puan**
Yaş ≥ 60	1
Kan basıncı >140/90 mmHg	1
Klinik Bulgular	
Tek taraflı güçsüzlük	2
Güçsülük olmadan konuşma bozukluğu	1
Semptomların süresi	
<10 dakika	0
10-59 dakika	1
≥ 60 dakika	2
Diyabet varlığı	1
Maksimum skor	7

GİS öykülü vakaların yarıya yakını servikal veya intrakraniyal damarlarında 1/2 oranında darlık göstermektedir. GİS'un önemli nedenlerinden biride, büyük damar aterosklerozudur. Erken dönemlerde risk etmenlerini elemek, tekrarlayan strok/GİS olasılığını oldukça düşürmektedir (206, 207).

Hipertansiyon, iskemik strokta olduğu gibi GİS içinde değiştirilebilen en önemli risk etmenlerindendir. GİS ardından ilk saatler tansiyonun düşürülmesi serebral perfüzyonu azaltırken, iskemik stroka sebep olma ihtimalinden dolayı pek tavsiye edilmez. İlk 24 saatte diyastolik kan basıncı 110 mmHg, sistolik kanbasıncı ise 185 mmHg'nin üzerinde olamadığı sürece müdahale edilmemelidir.

Hipertansiyonlu GİS/strok vakalarında tansiyon <140/90 mmHg tutulmalı,

diyabetlilerde ise <130/80 mmHg tutulmalıdır (206).

Diyabet, glikoz intoleransı GİS ile strok olasılığını arttırmaktadır. Glikoz seviyesinin yüksek olması, klopidogrelin etkililiğini azaltmış, kan şekeri ise <126 mg/Dl altında kalması tavsiye edilmektedir (206, 207). GİS/strok yaşayan vakalarda $HbA1_c$ seviyesinin <%7 kalması mikrovasküler komplikasyonları engellemek için etkili olmaktadır (45). Pioglitazone, strok ile miyokard enfarktüs olasılığını GİS öykülü vakalarda %24 oranında düşürdüğünü göstermiştir (208). Bunlar haricinde iskemik strokta risk etmenlerini gösteren tablolar GİS içinde risk etmeni oluşturmaktadır.

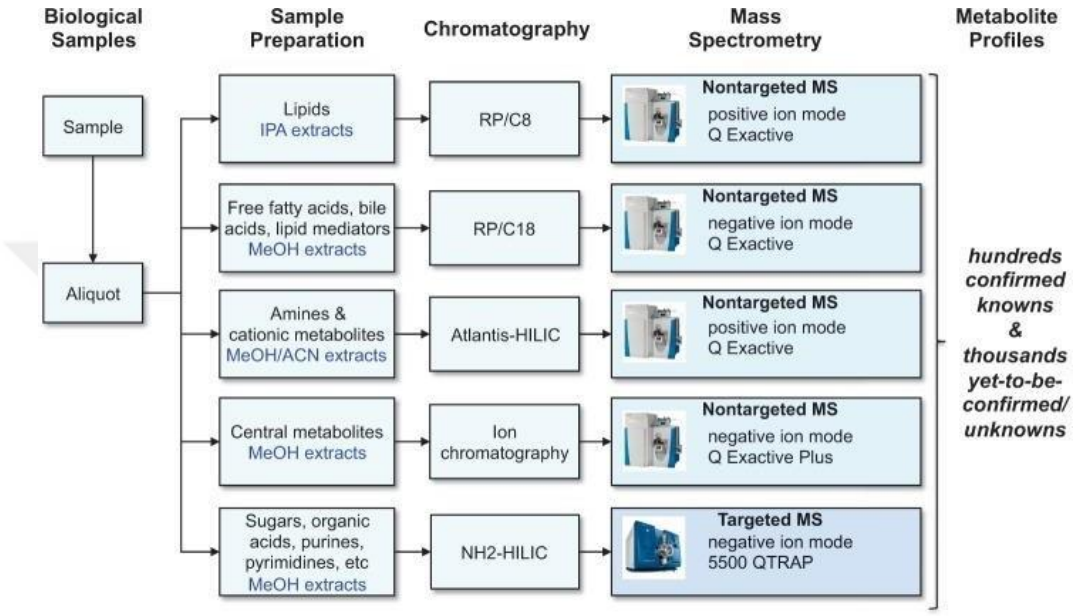
2.6. Metabolomik

Biyolojik numunelerdeki metabolitlerin, kapsamlı olarak analiz edilmesi şeklinde tanımlanan metabolomik, hassas tıp uygulamalarını bilgilendirme de gelecek vadeden, gelişen bir teknolojidir. Geçmişten bugüne bakıldığında, az sayıda metabolitin bile, karmaşık metabolik hastalıkların yanında, genetikle gelen metabolizma hastalıkları gibi monogenik bozuklukların teşhisinde yararlanıldığı görülmektedir (209).

Metabolomik; metabolik fenotiplerin ayrıntılı şekilde karakterizasyonunun elde edilmesini sağlar ve hastalığın oluşumunun nedenlerini, metabolizma düzensizliklerinin karakterizasyonunu, yeni terapötik hedef keşiflerini ortaya koymaktadır. Bunun yanı sıra karmaşık hastalıklara, hem de monogeik bozukluklara cevap şeklinde metabolit düzeylerinde ölçülebilen farklılıklar oluşur ve genomun tersine, bu farklılıklar, doku özgüllüğü ile zamansal dinamikler gösterebilmektedir. Biyolojik bir numunede bulunan, tüm metabolitlerin ölçümünü, düşük moleküler ağırlıklı moleküllerin kapsamlı olarak ölçümünün yapılması şeklinde açıklayabiliriz. Ölçülen metabolomikler, standart klinik laboratuvar teknikleri içeriğinde bulunduğundan, çok sayıda metabolit profili çıkarmayı, dolayısıyla biyolojik süreçler ve metabolik yolların kapsamlı şekilde ele alınmasını, hassas tıpta moleküler mikroskop olarak, objektif hizmet sunumu sağlayacaktır. Pratik olarak, metabolomik ciddi analitik zorluklar sunarak, genomik ve proteomik tekniklerin aksine, farklı fiziksel özellikleri olan moleküllerin ölçümünü de amaç edinmektedir (örneğin, polaritede, suda çözünür organik asitlerden, polar olmayan lipidlere kadar değişim gösterir) (210). Kapsamlı metabolomik teknoloji platformu analiz kolaylığı sağlamak için, metabolomu metabolitlerin alt kümelerine bölmektedir. Genel olarak

bileşik polarite, ortak fonksiyonel gruplar ya da yapısal benzerlikler ölçütü oluşturmaktadır.

Aşağıda gösterilen, her biri için optimize edilmiş spesifik numune hazırlama ve analitik prosedürler bulunmaktadır (Şekil 2. 1).



Şekil 2.1. Hidrofilik etkileşim sıvı kromatografisi.

Metabolom, farklı analitik tekniklerden elde edilmiş verilerin birer parçasıdır. Her yıl bu analitik enstrümanların geliştirilmesi sonucunda, kısmen etkinleştirilmiş olsada, metabolomikte kullanılan teknikler istikrarlı bir şekilde gelişmeye devam etmektedir (211). Bununla beraber, potansiyel şekilde, iyileştirmeye sıkça tabi tutulan çoklu prosedürleri kullanan metabolomik laboratuvarları bir sonucun dahi, bireysel laboratuvarların benzersiz tekniğine sahip olmaları ve laboratuvarlar arasında genel olarak benimsenmiş, az sayıda standart çalışma prosedürü bulunması açısından önem taşır. Öte yandan, metabolit tanımlanmasındaki katilik derecesi, farklı teknikler arasında değişiklik gösterebilmektedir. Otantik referans standartlarının kullanılması, özenle teyitlenen metabolit kimliklerinden, referans veri tabanları kullanılıp oluşturulan varsayımlardan, tanımlamalara ve 'bilinmeyen' olarak kalmış sinyallere kadar uzanan geniş bir yelpaze sunmaktadır.

Metabolomiğin standardizasyon ihtiyacı, uygulayıcılar bakımından önemsenen bir konudur. Bu gayeyi gerçekleştirmek amaçlı, veri raporlamak için kılavuzlar geliştirme olayı, Metabolomik Standartlar Girişimi gibi bir dizi girişim oluşturulmuştur (212, 213).

Alanın zamanla olgunlaşması, laboratuvarlar arasındaki standart işletim prosedürlerinin birbirine yakın olacağını düşündürebilir, fakat bu arada belirlenen teknikler ve üretilen sonuçlar hasta bazında değerlendirilir. Değerlendirme yapılırken; gereken bilgiler, aletlerin ayarları ve her bir metaboliti tanımlayan araçlar gibi ayrıntıların da dahil olduğu tekniklerin geniş şekilde tanımlansı yapılmaktadır (209).

2.6.1. Metabolom ile Yeni Hastalık Göstergelerinin Tanımlanması

İnsan vücudunda olması beklenen, küçük moleküllerin tamamının yaklaşık tahmini 19.000'i aştığı düşünülmektedir (214). Tahmin edilen sayı, sadece insan genomunun kodladığı endojen enzimatik faaliyetlerle doğrudan bağlantılı metabolitler değil, gıda, ilaçlar, vücuttaki mikrobiyota ve çevreden elde edilenlerin dahil edilmiş halidir. İnsan genomunda kodonları olan, fakat endojen biyosentetik yolu olmayan 20 amino asitten dokuzu için, beslenmeye bağımlı kalınmaktadır. Eksojen metabolitleri olarak adlandırılan 9 amino asidin hesaba katılmasının önemi tartışılamaz durumdadır. Bu sebeple daha fazla metabolit ölçmek, analizlerin içeriğini genişletip işlerin zorluk düzeyini yükseltsede, metabolomiklerin keşfi için geniş ve heyecan verici yeni fırsatlar oluşturacaktır. Metabolomik, insan fizyolojisinin dış durumlar ve koşullara bağlantısının boyutunu ve karmaşık doğasını çözebilmek adına objektif bir boyut halindedir. Metabolitlerin, biyolojik örnek bolluğu genel olarak, doğrudan patojenik mekanizmalarla ilgili olduğu için, hastalığa dair proksimal haberciler şeklinde açıklanmaktadır (215).

Metabolomik tekniklerde kullanılan, sıvı kromatografi-kütle spektrometrisi (LC-MS) gibi teknikler, yüzlerce metaboliti rutin şekilde mükemmel bir hassasiyetle ölçebilmektedir. Belirtilerin klinikte belirlenmesinden yıllar önce, örneğin pankreas kanserinde, uzunlamasına kohortlarda hastalığın erken metabolik göstergeleri bulunabilmektedir (216). Bu durumu inme ve iskemik inmeye uyarlayan çalışmalar yapılmaktadır. Metabolomik çalışmalardan elde edilen en önemli bulgulardan biri, beslenme ve hastalık arasındaki ilgiye dair yeni anlayışlar ortaya çıkaran çalışmalara ilham oluşturmasıdır (217). Hastalığa ait metabolik göstergeler keşfedildikten sonra,

takip çalışmalarının mümkün olabilmesi için ilgili metabolitlere özel testler oluşturmak daha kolaydır.

Metabolomik hastalığın belirtecini yahut tedavi sürecini oluşturacak metabolit keşfini saptamayı hedeflemektedir. Metabolomik araşmalarında esas olarak iki teknoloji kullanılır; NMR ile değişik kütle spektrofotometresi (218). Amaç bileşiklerin analiziyle metabolik profillerini orataya koymaktır; 'Gaz Kromatografisi (GS)', 'Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC)', 'Nükleer Magnetik Rezonans (NMR)' adı verilen kromatografi ayırım metodlarına dayanmaktadır (219).

Metabolomik yaklaşım, metabolizmadaki değişiklikleri karakterize eden biyosıvılar, hücreler ve dokulardaki endojen küçük moleküllerin nispi konsantrasyonlarının ölçümüne odaklanır ve böylece biyolojik sistemlerin metabolik durumunun çözülmesine yardımcı olmaktadır (220). Çok değişkenli istatistiksel yöntemlerle birlikte analitik kimyadaki gelişmeler, çeşitli hastalıkların potansiyel biyobelirteçleri olarak metabolitlerin araştırılmasına izin verebilmektedir (221, 222).

Yapılan birçok çalışmada, inme sonrası hastalardaki aminoasit profilleri, sağlıklı kişilerle karşılaştırılarak, farklı iskemik inme alt tipleri incelenmiştir. Sağlıklı bireylerden ve dört inme alt tipinden alınan hastaların plazma örneklerini karakterize etmek ve sınıflandırmak için çok değişkenli bir denetimli sınıflandırma yöntemi olan PLS-DA ile ilişkili GC-MS kullanarak bir model geliştirilmiştir. Modelde, sağlıklı bireyleri iskemik inme hastalarından ayıran aminoasit profilini ve her bir inme alt tipini ve kontrollerini ayırt etmeye en çok katkıda bulunan aminoasitleri belirlenmiştir (223)

2.6.2. Serebral İskemide Metabolomik Değişiklikler

Metabolik profil oluşturulması, hücre mekanizmalarında bulunan biyolojik değişimlerin fenotipini açıklığa kavuşturmaktadır (224-226). Metabolik profiller, hücreler, dokular ve bütün organizmalar (örneğin bitkiler ve mikroorganizmalar), biyolojik sıvılar dahilinde birçok kaynaktan elde edilen numunelerle analiz edilebilmektedir (224). Serebral iskemi halinde, nükleer manyetik rezonans (NMR), MS, mikrodiyaliz gibi yöntemler (227-230) kullanılıp yapılmaktadır.

Mikrodiyaliz, sıvı kromatografiyle birleşen hücre dışı sıvıda bulunan metabolitler, nörotransmitterler ve hormonlarıda içine alan moleküllerin sürekli ölçümüne dair kullanılmaktadır (231, 232).

NMR (nükleer manyetik rezonans), organik metabolitlerin yapısını belirlerken ve geniş metabolit yelpazesini ölçme avantajı bulundurmaktadır, fakat MS'e göre daha yüksek saptama sınırına sahip olmaktadır ve NMR-inaktif metabolitleri analiz edilemez (233). MS, metabolitlerin miktar tayini için yüksek bir hassasiyete ve doğruluğa sahiptir ve genellikle ayırma için sıvı kromatografisi (LC), gaz kromatografisi (GC) ve kapiler elektroforez (CE) ile gerçekleştirilmektedir (234).

Metabolik veriler oluşturulurken, biyobelirteç seçimi ve değişkenler arasında korelasyon bulunması için, uygun istatistiki tekniklerle analizi yapılmalıdır (235).

Metabolomik gibi biyoinformatik araçlar, serebral iskemi durumlarının karmaşıklığını anlamada çözüm üretmektedir. Kapsamı geniş analizler ve multi-omik entegrasyonu için farklı türlerde biyo-informatik araçlar geliştirilmektedir (235) MetaboAnalyst 3.0 (236), 3Omics (226), Entegre Moleküler Yol Seviyesi Analizi (IMPaLA) (238), integrOmics (239), MetScape (240), Paintomics (241), PathVisio (242), ve Yaratıcılık Yolu Analizi (IPA) (243), metabolitler (ve ayrıca diğer omiklerle) ve biyolojik fonksiyonlar arasındaki ilişkileri sorgulamak için kullanılmıştır. Bu yaklaşımlar, yeni biyobelirteçlerin ve biyolojik fonksiyonların tanımlanmasını kolaylaştırır ve fizyolojik ve patolojik durumların anlaşılmasına yardımcı olabilir. Serebral iskemi olayı, klinikteki örneklerde ve hayvan üzerinde, saptandığı üzere beyin hasarının neden olduğu metabolik değişiklikler yoluyla çok yönlü bir metabolik ve biyokimyasal olaylar dizisini tetiklediği ortaya çıkmıştır (227, 228, 244). Bulgular, gelişmiş biyo-informatik hücresel metabolik analizlere olan ihtiyacı ortaya konmaktadır.

2.6.3. Serabral İskemli Hastalarda Metabolik ve Hücresel Analiz

Serebral iskemi vakalarında oluşan, biyolojik değişimleri anlayabilmek adına serum, plazma ve idrarda birçok küçük metabolit sınıfları analiz edilerek, kullanılmıştır (235). Serebral iskemi vakalarının serum ile plazmadaki aminoasitler, organik asitler, lipidler, serbest yağ asitleri ve düşük yoğunluklu lipoprotein dahilinde metabolit düzeylerinde değişimler bildirilmiştir. Temelde, glikoz metabolik yolları, oksijen ve besin

varlığındaki azalmaya bağlı, serebral iskemik stroktan oldukça etkilenmektedir (245). Karakteristik biçimde, serebral iskemikte, glikoliz aerobik yoldan anaerobik yola değişmektedir (246). Buna ilave, trikarboksilik asit (TCA) döngüsünün, anaerobik glikoliz baskınlığından ötürü oksidatif radikaller tarafından baskılanmaktadır (247). Ayrıca pentoz-fosfat yolunun, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH)/nikotinamid adenin dinükleotit (NAD)+ oranının artmasını sağlayarak, endojen bir antioksidan mekanizma şeklinde aktifleşmektedir (248).

Hücresel düzeyde, ek sitotoksisite, serebral stroktaki hasarın, ilk hücresel mekanizmasıdır (251). Metabolik homeostazın başarısız olması, glutamat, glisin, D-serin ve poliaminler gibi salgılanan metabolitler tarafından tetiklenmektedir (252, 253). Ek sitotoksisiteye ilişkin metabolitler, nöronlarda kalsiyum homeostazı bozukluklarını tetikleyen, kalsiyum iyonuna geçirgen, ligand kapılı, iyon kanalı olan N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörüne bağlanmaktadır (253). Özellikle ek sitotoksik nörotransmitter glutamatın artışı, astrositler ve nöronlar arasında, beyin metabolik homeostazı için önemli olan glutamat/ glutamin eşleşme dengesinin bozulmasını sağlar. Nöronal seviyede, kalsiyuma ilişkin sinyalleşme kaskadları, hücre dışı ve hücre içi ortam (mM'ye karşı 100 nM) arasında fizyolojik konsantrasyonun yaklaşık olarak 20.000 katı farkla yüksek hızda işlenmektedir (255). Oluşan dengesizlik aslında $Ca2^{+}$ iyon kanallarını içeren, mitokondri ve endoplazmik retikulumun etkilenmesini sağlamaktadır (255). Özellikle, $Ca2^{+}$ iyonları, mitokondride kitlesel şekilde biriktiğinde, onların işlevselliğini kusurlu hale getirir ve adenozin trifosfat (ATP) üretiminin azalmasına ve reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumasına neden olmaktadır (256). Şiddetli mitokondriyal disfonksiyon esnasında, nöronal hücre ölümleri, proteinler, lipidler, RNA, DNA gibi hücresel bileşen nekrozu ve oksidasyonunun yanında kaspaz kaskadı aktivasyonuyla apoptoz yoluyla gerçekleşmektedir (257). İskemik stroklu vakalarda inmenin başlamasından sonraki yedi gün içinde serebral iskemide eksitotoksik metabolik değişiklikler kaydedilmiştir (258-260).

Serebral iskemik strokta oksidatif stres, oksijen türevlerinin aşırı üretimi ve metabolik işlevdeki bozukluklardan kaynaklanmaktadır (261). Normal koşullarda, oksijen türevleri, özellikle ROS, ATP üretimi amacıyla mitokondriyal solunum zincirinde üretilmektedir ve süperoksit, süperoksit dismutaz enzimi tarafından bir sinyal habercisi olarak hidrojen peroksite dönüştürülmektedir. Bununla birlikte, serebral iskemide oksijen

tükenmesi hücrelerde anaerobik glikolize neden olur ve ürün olarak laktat üretilir. Bu durumda sitozolik ortam asidik hale gelir (262). Aşırı protonlar, oksijeni hidrojen peroksite ve reaktif hidroksil radikaline dönüştürmektedir. Beyinde meydana gelen metabolik değişikliklerin bir diğer yansıması şeklinde, serebral iskemi vakalarının plazma ile idrarındaki artan glikolat, laktat, format, piruvat düzeyleri farkedilir düzeydedir (229). Ayrıca, vakaların serum ya da plazmalarındaki organik asitler, aasitler, serbest yağ asitleri ve poliaminlerin profillerinde metabolik farklılıklara ilişkin oksidatif stres önerilmektedir (258, 263, 264, 265).

Serebral iskemik strokta, oksidatif stres ve kan-beyin bariyeri hasarıyla, inflamatuvar bir cevap oluşmaktadır (266). Enflamasyon aktivasyonuyla nötrofiller, monositler, lenfositler, glial hücreler yanında proinflamatuar sitokinlerin ve inflamasyonla ilgili metabolitlerin seviyeleri artış göstermektedir (264). Yüksek BCAA'lar, güçlü bir enflamatuar kaskad ve oksidatif streste, besin varlığının az olması durumlarında, enerji üretmek adına ketojenik yolla katabolize olduğu bilinmektedir (267, 268). Serebral iskemi taşıyan vakalarda, BCAA seviyelerinin enflamasyonla azaldığı bildirilmektedir (249, 258, 259, 264, 269). Bunun yanında, enflamasyon ve β-oksidasyona sahip serebral iskemi vakalarının plazmalarında lizofosfatidilkolin ile çoklu doymamış serbest yağ asit seviyelerinde azalmalar ve kısa zincirli serbest yağ asitlerinde, kısa zincirli açil karnitinlerde ve seramidlerde artış olduğu görülmüştür (228, 258, 263, 264, 265, 270).

Serebral iskemik stroke alanında diğer patofizyolojik ve metabolik değişiklikler olduğu görülmüştür (229, 244, 250, 270,271, 272, 262, 274, 275). Artan format ile glikolat düzeyleri yanında azalan dimetilamin, glisin, hippurat ve metanol düzeylerinin hiperhomosisteinemiyle ilgili olduğu düşünülmüştür (229). Folat ve metionin döngüleri dahil olmak üzere tek karbonlu metabolizmanın aktivasyonu, folik asit, sistein, S-adenosil homosistein ve oksitlenmiş glutatyon düzeylerini değiştirdiğine inanılmaktadır. Ayrıca bu değişiklikler serebral iskemi vakalarının serumlarında biyobelirteçlerin aydınlanmasını sağlamaktadır (271). Yüksek C5:1 (tiglilkarnitin) düzeylerinin, peroksizom proliferatör tarafından aktifleşen reseptör a (PPARa) tarafından trombosit fonksiyon bozukluğuyla ilişkisi olduğu öne sürülmüştür. Yüksek alanin düzeylerinin, serebral kan örneklerinde karnosin içeriğini artırarak, iskemi hastalarının nöronal

otofajiyle ilişkisi olduğu düşünülmektedir (273). Seramidler, fosfor içerikli bileşikler, aminoasitler, karbonhidratlar, yağ asitleri, kolinler, poliaminler ve membran lipidlerinin değişen düzeyleri serebral iskemik strok adına biyolojik belirteçler olarak düşünülmektedir. Fakat bu değişikliklerin ayrıntılı mekanik açıklamalarının olmaması sınırlayıcılık teşkil etmektedir (244, 250, 258, 280, 272, 274, 275). Çalışmalar içersinde, raporlanıp analizi yapılan metabolit seviyeleri modellerde değişiklikler göstermektedir. Ayrıca çoğu çalışma, Akut İnme Tedavisi (TOAST) sınıflandırmasındaki Trial of Org 10, 172 gibi iskemik inme alt tiplerine ilişkin yetersiz veri sağlamaktadır. Bu sebeple, gelecekte yapılacak çalışmalara, çeşitli kritik etmenlerin standardizasyonunu sağlamak, serebral iskemik strok içinse kesin metabolik biyobelirteçlerin yanı sıra iyi tanımlanmış in vivo ile in vitro modeller kullanılarak, kontrollü standartlaştırılmış deneyleri belirlemek için gerekmektedir (276).

2.7. LC-MS/MS Prensibi

LC-MS: HPLC (yüksek performanslı sıvı kromatografisi) ile kütle, spektrometrisi birlikteliğinin olduğu sistemin adıdır (277). Genellikle 3 grupta incelenir; dedektör, iyon kaynağı ile kütle analizörü (278). Analitler matristen ayrılırken LC (sıvı kromatografi) bölümünde gerçekleşirken, MS/MS (tandem kütle spektrometresi) bölümündeyse analitlerin iyonlaşmasıyla kütlenin tercihi olur (279).

Sıvı kromatografi- tandem kütle spektrometresi (LC-MS/MS) baştaki bölümü HPLC analitik, kolonun vasıtasıyla sistem içerisine enjektesi yapılmış olan numunelerde ki analit ayrımlarını yapar. İkinci bölümü MS (tandem kütle spektrometresi) sıvı kromatografide ki ayrılmanın sonrasında alakalı moleküllerin, kütle durumuna bakılarak tespitler yapılmaktadır (279).

İyonlaşmadan sonra, iyonların kütlesine bakılarak ön seçilmenin yapılması Q1 (kuadrupol) içerisindedir. Sonrasında seçimini yapılmış iyonların Q2 (kuadrupol 2)'ye uğrayarak, hafif olarak yükselen basınç ile azot yardımıyla parçacıklarına bölünürler. Q3 (Kuadrupol 3)'e uğrayan analitlerin parçacıkları m/z bakılarak ikinci seçimini yapmaktadır. Fragmentlerin tespiti, yüklenmiş analit ile elektriklerin sinyallerine

dönüştürülmesine dedektörler aracılığıyla gerçekleşir. Sinyal verici bilgisayarlar aracılığıyla data, şeklinde kaydedilir (280).

2.8. Aminoasitler

Protein, tüm canlılarda hayati önem taşıyan, tüm yapısal organlarda, dokularda çokça bulunan organik maddedir. Organizmalardaki bütün metabolik faaliyetlerin proteinlerle ilişkisi vardır. Çünkü metabolizmanın düzenlenmesini sağlayan birçok yapı maddesi proteinlerden meydana gelmiştir. İnsanda hücrelerin çoğunluğu proteinden meydana gelmiştir. İnsanlarda yaklaşık olarak sıvı ağırlığın % 25'i, kuru ağırlığın %45-50'si protein bazlıdır. Proteinler, amino asitlerin kovalent peptit bağı yaparak uzun zincirler oluşturmasıyla meydana gelirler. Kimyasalları bakımından proteinlerin molekül yapısı nispeten azotlu bileşikleri içerip, yapısal olarak aminoasitlerin kovalent peptit bağlarının bağlanmasıyla oluşan poli peptit dizi yahut dizilerin 3D yapı meydana getirmesiyle oluşan makromoleküllerdir (281).

Proteinlerin, biçim, boyut, elektriksel miktarı, hidrojenle bağ yapabilme aktivitesi, kimyasal kapasitesi bakımından birbirinden ayrımlı R değişken grupları ihtiva eden yirmi farklı aminoasit içerdiği bilinmektedir. Mikroorganizmalardan, karmaşık yapıdaki insan dahi tüm türler özdeş yirmi aminoasidin bir araya gelmesiyle oluşur, proteinin bu döngüsü hayatın yeryüzünde başlamasından başlayarak halen devam etmektedir.

Proteinler vücutta fonksiyon bakımından farklılık gösterirler, bu durum aminoasitlerin çok değişik dizinlerle sıralanması sonucu oluşur (282). Aminoasitler biyoloji yahut fizyoloji dallarındaki önemlerine göre gruplandırılırlar. Esansiyel amino asitler, Yarı esansiyel amino asitler ve Esansiyel olmayan aminoasitler olmak üzere 3'e ayrılırlar.

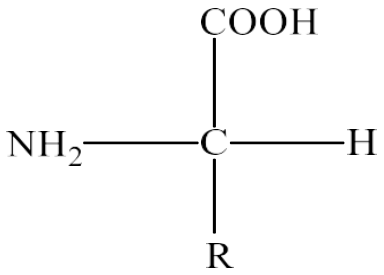
Esansiyel amino asitler, insanların, hayvanların dokularını oluşturarak, başka maddelerin birleşmesiyle meydana getirilmeyen aminoasit çeşididir. O sebeple organizma, esansiyel aminoasitlere ihtiyacını hazır aldığı besinler yoluyla karşılamalıdır. İnsan vücudunun hazır alması gereken aminoasitleri; valin, lösin, izolösin, treonin, lisin, metiyonin, fenilalanin, triptofan aminoasitleridir. Aminoasitlerin bazıları canlı vücudunda üretiliyor olmasına rağmen organizma, bahsi geçen aminoasitleri ihtiyacını karşılayacak şekilde üretememektedir. Böyle aminoasitlere yarı esansiyel aminoasit adı

verilir. Canlının yarı esansiyel aminoasit ihtiyacını besinleri dışardan hazır almak koşuluyla karşılamak gerekir. İnsan vücuduna gereken yarı esansiyel aminoasitler; arjinin, tirozin ve histidin'dir. Esansiyel olmayan aminoasitler, canlı vücudunda diğer maddelerin yahut esansiyel aminoasitlerin birleşmesiyle oluşturulur. Canlıda, uzunca bir süre, besinle esansiyel olmayan aminoasit alınmazsa, esansiyel olmayan aminoasite duyulan ihtiyaç dokularındaki biyosentezlerin sonucunda meydana gelen maddelerle giderilir. Esansiyel olmayan aminoasitlere, glisin, alanin, sistein, serin, aspartik asit, glutamik asit, prolin ve oksoprolin aminoasitleri de girerler (281).

2.8.1. Amino Asitlerin Yapıları

- **Amino asitlerin genel yapıları**

α Aminoasitleri, α karbon atomunun, amino grubuyla (NH2-), karboksil grubuyla (COOH-), proton atomuyla (H-) ve değişken grup (R-) ile bağlanmasıyla meydana gelirler. α Aminoasitleri, değişken R yan grubu içerirler. R yan grubunun, α karbonuyla yaptığı bağ alelade dördüncü bir dizini belirtmektedir. Aminoasitler genel formülü şekilde gösterilmiştir.



Şekil 2.2. İyonlaşmamış aminoasit gösterimi

Şekilde gösterilen aminoasit iyonlaşmamış haldedir. R değişken grubu H haricindeki durumlarda α- karbon atomunun simetrik olmayan varlığından dolayı, aminoasitleri optikce aktifleştirmektedir. Birbirlerinin yansımasını oluşturarak, D ve L

izomeri olarak adlandırılan çeşitleri bulunmaktadır. Fakat yalnızca L izomerini içeren aminoasitlerin protein yapısını oluşturduğu görülmüştür.

2.8.2. Amino Asitlerin Yapısal veya Yan Gruplarının (R) Kimyasal Yapısına Göre Sınıflandırılması

Glisin: En basit yapıdaki aminoasit glisin olup, R değişken grubunun yerine bir hidrojen atomunun bağlanmasıyla oluşmuştur. Böylece α karbonu simetriktir. Pürin nükleotitleri, glutatyon gibi fizyolojik olarak önemli birçok molekülün sentezine katılır (283). Ayrıca glisin serbest radikallerin vücuttan temizlenmesini sağlayan güçlü bir antioksidandır (284). Bu sebeple glisin, lökositlerin proliferasyonunu ve antioksidan savunmasını sağlar. Lökositlerde, glisin kapılı klorür kanallarına dair moleküler ve farmakolojik kanıtlar elde edilmiştir (285). Bu kanalların aktifleşmesi, L tipi voltaja bağlı, Ca2+ kanallarının agonist bileşiklerle indüklenerek açılmalarını baskılayarak, hücre içi Ca2+ konsantrasyonlarını azaltır. Sonuçta glisinin, lökositler vasıtasıyla sitokin üretimi ve bağışıklık fonksiyonu düzenlenmesi gibi görevleri olduğu ortaya çıkmıştır (286). Glisin, peptidoglikan polisakkaritle indüklenen artrite karşı koruma sağlamıştır. Kimyasal ve stresten kaynaklanan gastrointestinal mukozal hasardan korunmasında, çeşitli organların iskemi ve reperfüzyon hasarından korunmasında ve kanama, endotoksin ve sepsisin neden olduğu şok etkisinin azalmasında etkilidir (286). Elde edilen bulgularla glisinin yeni bir anti-inflamatuar, sitoprotektif ve immünomodülatör besin maddesi olduğu ortaya çıkmıştır.

Alanin: R değişken grubunda metil içerir. Hidrokarbon yapısının değişken gruplarla bağlı aminoasitlerin diğerleri; valin, lösin, izolösin ve prolindir (287). Alanin, lökositlere enerji oluşturan glikozun hepatik sentezi için ana substrat olmaktadır (288).

Valin, hazır alınan besinlerden vücuda alınmasının zorunlu olduğu bir aminoasittir. Adı valerian olan bir bitkinin özütünden sağlandığı için valindir. Valinin, değişken grubunda yük bulundurmadığından nötr aminoasit olarak isimlendirilir (353).

Lösin proteinler meydana gelirken çok miktarda bulunması gereken aminoasitlerin içerisindedir. Bebek, çocuk büyümesine olumlu etkisiyle, yetişkinlerin vücut azot dengesinin kurulmasında hayati önem taşır (353).

İzolösin, proteinleri meydana getiren, DNA'dan alınan kod ile oluşturulan 20 farklı aminoasitten biridir. Lösin ile izolösin birbirinin izomeridir. Başka bir deyişle, aminoasitlerin ikisinde de molekülde bulunan, atom tipleri ile atom sayıları birebir olma durumuna karşın kimyasal bağlarının bağlanma şekilleri birbiriyle aynı değildir (353).

Prolin: Genel olarak aminoasitler birincil amin grubunu bulundurmalarına karşın, prolin değişken grubundaki üç karbon atomunun halkasal şeklini alarak, yeniden peptit bağıyla N atomuyla bağlanır, birincil amin grubunu içermez. Aslında prolinin yapısındaki azot atomunun ikincil amin adıyla isimlendirilir. Prolinde bulunan R değişken grup, α karbonuyla, amino grubunun bağlanmasıyla, siklik yapıyı oluşturur. Karaciğer, plasenta, böbrek, ince bağırsak, lenfoid organlar olmak üzere birçok organda prolin oksidaz yoluyla pirolin-5-karboksilat (P5C) ve H202 üretmektedir (289). P5C, NADPH-bağımlı P5C redüktaz enzimi vasıtasıyla proline indirgenebilir. Prolin-P5C döngüsünde, hücresel redoks durumu ve lenfositler olmak üzere, hücrelerde proliferasyon koordinasyonunu sağlar (290). Lenfositlerin apoptoza karşı korunmasında, hücre büyümesinin uyarılmasında ve antikor üretiminin sağlanmasında, hücresel bir mekanizma oluşturabilir (291). Prolin, kollajen aminoasitlerinin 1/3'ünü meydana getirir, bağışıklık sistemindeki hücrelerin aracı olduğu yara ve yaralanma iyileşmesinde ciddi önem taşır (292). Yeni bir keşif olan, prolin oksidazın bağışıklık sisteminde ciddi bir rol oynadığı keşfedilmiştir (293). Özellikle, bağırsak prolin oksidaz eksikliği nedenli prolin katabolizması eksiklikleri, bağırsaktaki bağışıklık fonksiyonlarının bozulmasına neden olmaktadır (293). Prolin oksidasyonu sonucu oluşan H_2O_2, bir sinyal molekülüdür (294). Patojenik bakteriler için sitotoksik bir ajan olmaktadır (283).

Serin ile treonin aminoasitlerinin, alifatik hidroksil gruplarını içerdiği bilinmektedir. Proteinlerin yapısını oluşturan hidroksil grupları fizyolojik fonksiyonları bakımından hayati önem taşımaktadır.

Treonin, hayvanların bağırsak müsini ve plazma γ-globulinin ana bileşeni olmaktadır (283). Diyetle alınan treonin alımındaki artış, antikor üretimini, serum IgG seviyelerini ve jejunal mukozal IgG ve IgA konsantrasyonlarını arttırır (295). Bu bulgular sonucunda belki insanlarda bağışıklık fonksiyonunu modüle etmede diyetle alınan treonin vasıtasıyla destek sağlanabilecektir. T ve B lenfositleri dahil hücrelerde yapısal bileşen ve sinyal moleküllü şeklinde seramid ve fosfatidilserin sentezinde glisin görev alır (283, 296). Fosfatidilserin, immün sistemdeki bir zorlanmaya cevap şeklinde IL-2 üretiminin

ve T-lenfosit aktifleşmesinin düzenlenmesini sağlamaktadır (297). Glikoz, lenfositler ve makrofajların önemli bir yakıtıdır (298).

Yapılan bir çalışmada serinin kültür ortamına ilavesi (plazma seviyelerinin ~7 katı ve geç gebelik sırasında koyun allantoik sıvısındaki konsantrasyonunun %10'u) (289) apoptozu önlemiş, hücre büyümesini uyarmış ve lenfositlerin antikor üretimini hızlandırmıştır (300).

Triptofan katabolizması ürünleri içersinde serotonin, *N*-asetilserotonin, melatonin, antranilik asit bulunur (283). LPS ya da bazı sitokinler aracılığıyla inflamasyon ve stimülasyon esnasında indoleamin 2,3-dioksijenaz (IDO) vasıtasıyla antranilik asit üretilmesi amacıyla triptofan katabolizması arttırılır (301). *N*–asetilserotonin, serotonin, melatonin ve süperoksit üretilmesi engellenerek, serbest radikallerin temizlenip, TNFa üretilmesi azaltılarak konak bağışıklığının artması sağlanır (302). Tetrahidrobiopterin, *N*-asetilserotonin sentezlenmesini sağlayan enzim olan sepiapterin redüktazın inhibitörüdür (294). Bu triptofan metaboliti, indüklenebilir NO sentezini düzenleyerek, doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemleri etkiler. Antranilik asitin yakın zamanda proinflamatuar Th1 sitokinlerinin üretilmesini engellediği ve otoimmün nöroinflamasyonunu önlediği bulunmuştur (301). Enflamasyonlu hayvan plazmalarındaki triptofan konsantrasyonları artan düşüş gösterdiği için, katabolizmasında makrofaj ve lenfosit işlevlerinde ciddi rol oynamaktadır (303). Daha yakın bir zamanda, triptofan metaboliti antranilik asidin aktif bir sentetik türevi olan *N*- (3,4,-dimetoksisinnamoil) antranilik asidin oral şekilde, felçli fareleri deneysel otoimmün enflamasyondan korumuş olduğu tespit edilmiştir (301). Triptofan katabolizması, inflamasyon esnasında, T hücre homeostazı ve kendi kendine tolerans kontrolü sağlayan bir lokal immünosupresif ortam üretip immün cevaplara etki ettiği görülmüştür (301).

Fenilalanin önemli fonksiyonlarından biri, NOS için başlıca kofaktör tetrahidrobiopterinin sentezlenmesinin, ilk ve hız kontrolü enzimi olan GTP siklohidrolaz I'in ekspresyonu ve aktivitesinin artmasını sağladığı görülmektedir (304). Böylece fenilalanin, lökositler vasıtasıyla NO sentezlenmesini düzenlerler. Aktifleşmiş makrofajlar ve diğer lökositlerde iNOS tarafından NO üretilmesine yeterli tetrahidrobiopterin sağlamayı sürdürebilmek adına beslenmeyle yeterli fenilalanin alımı gerekmektedir (305).

Fenilalanin bozunması sonucunda oluşan bir ürün olan tirozin, katekolamin hormonlarını (epinefrin ve norepinefrin), tiroid hormonlarını (triyodotironin ve tiroksin) dopamin ve melanin sentezini sağlamada öncüdür (283). Norepinefrin, sempatik sinir sisteminden salgılanarak bağışıklığın sağlanması üzerine hareket edilmesini sağlayan bir habercidir (306). İlginç şekilde, hem Th1 hücreleri hem de B hücreleri β2-adrenerjik reseptörleri ekspresyonunu sağlar. Norepinefrin ve epinefrinin reseptöre bağlanması, ATP'den cAMP oluşması, sonrasında Th1 ve B hücrelerinin farklılaşarak çoğalmasını sağlayan protein kinaz A'nın aktifleşmesini sağlar (306). Buna ek, gen ekspresyonu, tiroid hormonları ve lökositlerin metabolizma farklılaşması dahil çeşitli önemli fizyolojik süreçleri düzenlemektedir (307). Bunun yanı sıra dopamin ile melanin, monositler ve makrofajlar vasıtasıyla proinflamatuar sitokin (TNFa, IL-1β, IL-6 ve IL-10 dahil) sentezlemesini azaltarak, lökositler vasıtasıyla da anti-inflamatuar mediatör üretilmesinin indüklenmesini sağlar, lenfosit proliferasyonu, trombosit agregasyonu düzenlenmesini sağlayarak, nötrofillerin fagositoz etkinliğini arttırır (308, 309).

Değişken R grubunun S atomunu ihtiva eden aminoasitler; sistein ile metiyonin aminoasitleridir. Sistein proteinlerin yapısı oluşurken hayati bir konumdadır. Sistein, proteinlerin yapısındaki ‘disülfit çapraz kovalent bağları’ meydana getirir.

Sisteinin yapısında var olan SH grubunun ayrı olarak araştırılmasının, elzem bir önemi vardır. Zayıflamış asidik özellik bulunduran sülfhidril yahut tiyol olarak isimlendirilen grupların reaksiyona girme isteği oldukça fazladır. Sistein az oranda olsa dahi ağır metal iyonuyla karşı karşıya kaldığında merkaptanlar meydana gelir. Fe tuzları varlığındaki iki sistein atomu SH gruplarının üzerinden oksitlenip diğer deyişle yükseltgenip, disülfit (-S-S-) bağları meydana getirir (353).

Sistein çoğu enzimin, aktifleşme ve kataliizleşme bölgelerinde hayati bileşeni olarak görev yapar. Enzim tiplerinin ‘Ag^{+}’ yahut ‘Hg^{2+}’ benzeri ağır metal iyonlarına maruz bırakılırsa ‘–SH’ bağından merkaptanların oluştuğu görülür, ayrıca bunun sonucunda enzim aktifliğini yitirmektedir (353).

Sistein, proteinin yapısını oluşturan çapraz bağ oluşmasında rolü büyüktür. Proteinlerin zincirlerindeki ayrımlı yerlerdeki sistein üniteleri –SH gruplarının üstünden yükseltgenmesiyle disülfit bağları oluşturup, zincirin içindeki kovalent çapraz bağlarını oluşturmaktadırlar (282).

Metiyoninin de yapısını oluşturan tiyoeterdir. Aynı zamanda metiyonin, proteinlerin sentezlenmesi esnasında, metilasyon tepkimelerindeki işlevlerinden dolayı önem taşır.

Metionin ve sistein alınması, bağışıklık proteinleri sentezi için önem taşımaktadır (310). Dekarboksilatlı S-adenosilmetiyonin üretilmesi aracılığıyla metionin, DNA ve proteinlerin metilasyonunun sağlanması, spermidin ve sperm sentezlenmesi ve gen ekspresyonu düzenlenmesini sağlayan metil grubunda bir donördür (311). Çünkü poliaminlerin önemi, lenfositlerin çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlamasıdır (312). Metionin protein bileşeni olmanın ötesine geçmektedir. Kolin sentezini sağlayan substrattır dolayısıyla sinir fonksiyonlarında ve lökosit metabolizmasında elzem olan fosfatidilkolin ve asetilkolin oluşumunda önemli yer teşkil etmektedir (283).

Sistein, hayvan hücrelerindeki glutatyonun (GSH ve H2S'nin bir sinyal molekülü) öncü maddesidir ve sistein metabolizması enfeksiyon sırasında cevap olarak ciddi şekilde değişir (313). Glutatyon sentezlenmesi, kükürt aminoasitlerinin beslenme ile alımlarından etkilenmektedir (314). Bu sayede karaciğer, dalak ve kas transülfürasyon yolu aktivitesiyle glutatyon konsantrasyonu arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır (313). Glutatyon, serbest radikaller ve diğer reaktif oksijen türlerini (lipid peroksil radikali, hidroksil radikali, peroksinitrit, (H_2O_2) temizleyerek detoksifikasyon sağlamaktadır (284). GSH'nin hücre içi konsantrasyonları, immün zorluklara cevap şeklinde, hücresel sinyal yollarını (nükleer transkripsiyon faktörü κB yolu dahilinde) düzenlemede ciddi görevleri olduğuna ilişkin kanıtlar bulunmaktadır (315). Ayrıca, antijeni işleyen hücrelerde GSH konsantrasyonları, T-yardımcı hücre fonksiyonu ile antikor üretilmesi gibi bağışıklık tepkilerini düzenlemektedir (316). Bu sebeple, hücre dışı sistein ya da hücre içi GSH eksikliği, CD4 hücre sayısını azaltarak, IFNy üretiminide azaltır. Mitojenlere cevap şeklinde, lenfosit proliferasyonunu bozarak, sitotoksik T hücre aktivitesini azaltmaktadır (317). GSH'nin tükenmesi, romatoid artrit, tüberküloz, sıtma, kanser, AIDS benzeri çeşitli hastalıkla ilişkilidir. Travma, sepsis ve yaralanmalar esnasında kükürt aminoasitlerine duyulan ihtiyaç artar (310, 317). Metionin ya da sistein besin takviyesi, birçok katabolik koşullarda bağışıklık sistemine fayda sağlar.

Bu noktaya kadar sözü geçen aminoasitler değişken yan zincirlerinde 'fizyolojik pH' ı yük taşımayanlardır. Aminoasitlerden sadece sistein ve tirozin R değişken grubu fizyolojik pH haricinde iyonlaşır. Aminoasitlerin içerisindeki, serin, treonin, tirozin

dışındakiler apolar özellik gösterir. Sonuç olarak hidrofobik yanal zincirleri içerirler. Fakat bu durumdaki polar-apolar tanımları kimya bilimindeki, dipol moment tanımını karşılamaz. Apolar R değişken grup ihtiva eden aminoasit anlam olarak, genelinde o aminoasidi proteinlerin sulu çözeltisi içinde sferoprotein yapısının molekülde hidrofobik bölümün iç tarafına yerleşmesi olarak isimlendirilir.

Fizyolojik pH' ın artı yükle yüklenmiş yan değişken grubu olan R değişken grubunu bulunduran aminoasit üç çeşittir; Lisin, arginin, histidin aminoasitleri, bazik aminoasit adını alır. Yapısında artı yük bulundururlar. Fakat aminoasitlerin içinden histidin, yerleştiği çevrenin etkisiyle zaman zaman artı yüklü, zaman zaman da yük taşımamaktadır.

Yanal gruplarında eksi yüklenmiş, başka bir deyişle asidik durumdaki aminoasitler; glutamik asit ile aspartik asitlerdir. 'Fizyolojik pH' aminoasitlerin eksi yükle yüklenmeleri sebebiyle isimlerinin yerine tuz isimleri yahut anyon isimleri ile anılırlar. Asparatat ile glutamat yanal gruplarında karboksil dalı üzerindeki amid çeşitlerinde yük bulunmaz. Böylece, organizmadaki amonyum (NH_4^+) iyonu taşınırlar. Aminoasitlerin bu çeşidine örnek; asparagin ve glutamin aminoasitleridir (287).

Taurin, lenfositlerdeki en bol serbest aminoasit ve güçlü bir antioksidandır (284). Aynı zamanda, taurin, aktifleşmiş monositler ve nötrofillerce üretilen mikrobisidal ajan, hipokloröz asitle reaksiyonu sonucunda, taurin kloramin oluşturur (318). Uzun ömürlü bu oksidan, proinflamatuar sitokinler (örneğin IL-1, IL-6 ve TNFa) ile prostaglandin E2'nin üretilmesini azaltır (319, 320). Carrageeninle indüklenen sıçan nötrofillerinde histamin salınımı artmıştır (321). Bu sebeple, taurinle besin takviyesi (içme suyunda %1), bleomisin kaynaklı akciğer iltihabını azalmasını sağlayabilmektedir (322).

Fenilalaninin serebral nörolojik yapısında bazı fonksiyonların gerçekleşmesi sebebiyle elzem aminoasit olmaktadır. Fenilalanin, hemoraji-serebral engellerden geçişi sağlar, bu sayede beynin kimyasal yapısını etkileyebilen az sayıdaki aminoasittendir (323).

Sıralanan aminoasit çeşitlerine ilaveten özel proteinlerin farklılaşıp özelleşen proteinlerin hidrolize uğraması sonucunda, daha değişik bazı aminoasit çeşitleri meydana getirilmiştir. Tamamı esansiyel aminoasit çeşitlerinden meydana gelen bu proteinler, bazik ortamda asidik özellik gösterirken, asidik ortamda bazik özellik gösterirler.

Aminoasitler çoğu organik yapının temelini meydana getirir. Aminoasitler, hafızanın işlevi, iştahın kontrol edilmesi, ayrıca ağrı iletilmesi vs. birçok nörolojik organizma faaliyetlerinde görev almaktadır. Antioksidan maddelerinin başlıca nitelikleri, serbest radikaller yok edebilme özelliğidir. Serbest radikaller dejenerasyon sonucunda insan vücudunda hastalıklara neden olabilirler. Antioksidan bileşikler, organizmanın yapısındaki serbest radikallerde bulunan zararlı özelliklerinden koruma sağlarlar. Böylece insan vücudunda oksidatif stresin yol açacağı etkileri hafifletmeyi sağlar (323). Grosser ve arkadaşları, araştırmaları sonucunda aminoasitlerde antioksidan özelliklerini ortaya koymuştur (324).

2.9. İskemik İnmede ve İskemik İnme Gelişiminde Amino Asitlerin Rolü

İskemik inmede ve iskemik inme gelişiminde aminoasitlerin rolünü anlamlandırabilmek adına bir çok çalışma yapılmıştır. Kronik iskemik strok ve alt tiplerini gönüllüler ve hasta grubundan ayırt etmek için yapılan bir çalışmada, TCA (Pro, Lys, Ala ve Leu) ile Folat döngüsü (Met ve Cys) aminoasitlerinin önemli oldukları ortaya konmuştur. Bu aminoasitler enerji metabolizmasında, metil gruplarının oluşumunda ve DNA sentezinde görev almaktadırlar.

Son zamanlarda, yapılan bir diğer çalışmada, tirozin, laktat ve triptofanın birlikte inme semptomlarından sonraki 7 günde AIS'yi teşhis etmek için yüksek bir kesinlik (%91.7) ortaya koyduğu görülmüştür (325). AIS'nin bir belirteci şeklinde, prolinde düşüş ve glutamatın serum düzeyinde eş zamanlı artış bulunmuştur; kronik IS'un bir belirteci şeklinde prolin miktarında artış görülmüştür (326). AIS'de valin, lösin ve izolösinin azaldığı görülmüş, kronik IS'ta lösinin arttığını gözlemlenmiştir (327). Akut ve kronik iskemik strokta aminoasit dalgalanmaları bulunmuştur, görülen bu patolojik durum belirteci şeklinde kullanılabilecektir.

Aminoasit analiziyle, iskemik strok hastalarını kontrol grubundan ayıran bir model üretilmiştir. Prolin, PLS-DA'da inme örnek sınıflandırılmasında en önemli aminoasittir, bunu lizin, fenilalanin, lösin ve glisin izlemiştir. Daha yüksek metionin ve alanin düzeyleri genel itibariyle kontrol grubuyla ilişkili olmuştur. Ayrıca aterotrombotik stroke etiyolojisi gibi stroke alt tiplerini, kardiyoembolik ve laküner stroke etiyolojilerinden

ayırt edilmesi sağlanmıştır. Lizin, lösin ve sisteinin plazmatik konsantrasyonları bu belirlemede en önemli belirteç olmuştur.

Monoamin nörotransmitter dengesizliği hipotezine göre, inmenin sebep olduğu beyin hasarı, beyin sapından talamusa ve bazal ganglia yoluyla frontal kortekse karşın, artan projeksiyona müdahale etmektedir. Bu durumda, serotonin, dopamin ve norepinefrinin biyoyararlanımının azalmasına neden olmaktadır (328). Bazı proinflamatuar sitokinler, amin nörotransmitterlerinin sentezlenmesini ve metabolizmasını etkilemektedir: interferon (INF)-α, serotonin (318) ve interlökin (IL)-1β ve tümör nekroz faktörünün (TNF) sentezlenmesini ve geri alımını etkilemektedir. -α serotonin, geri alımını artırmak için serotonin taşıyıcılarını aktifleştirebilmektedir (330).

Glutamatın, duygusal ve zihinsel faaliyetlerle yakından ilişkili olduğu saptanmıştır. Bazı strok hastalarının frontal lobunda glutamat seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (331). Merkezi sinir sisteminin belirli bölgelerinde, özellikle de hipokampusta sinaptik plastisitede hasar, meydana gelebilmektedir. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), sinaptik plastisite onarım düzenlenmesinde oldukça önemli olmaktadır (332). Strok sonrası depresyon (PSD) vakalarının hipokampusundaki N-asetil aspartat/kreatinin oranı kontrol grubundakine göre daha düşük bulunmuştur, bu da bazı inme hastalarında hipokampal nöronların anormal metabolizmaya sahip olduğunu düşündürmektedir (333).

Aminoasit metabolizmasıyla ilgili diferansiyel metabolitler içersinde, fenilasetil glutamin, p-klorofenilalanin ve trimetilglisin (betain) bulunur. Bazı strok hastalarında fenilasetil glutamin ve p-kloro fenilalanin düzeyleri artarken, trimetilglisin düzeyleri azalmıştır.

Fenilasetil glutamin ile fenilalanin önemli metabolitlerdir. İnsan vücudunda fenilalanin için iki ana metabolik yol vardır:

1) Fenilalanin transaminaz, fenilalanin'i fenilpiruvik aside katalizler, sonrasında fenilasetil glutamin üretir;
2) Fenilalanin hidroksilaz, fenilalanin'i tirozine katalizler.

Tirozin, dopamin ve norepinefrin gibi nörotransmitterleri sentezlemek için kullanılabilir. Bazı inme hastalarında, fenilasetil glutaminin artan regülasyonu, fenilalaninin iki metabolizma yolunun dengesizliğiyle ilgili olabilmektedir. Triptofan, triptofan hidroksilaz enzimi tarafından, oksidatif dekarboksilasyon yoluyla serotonine

çevrilmektedir (334). Triptofan hidroksilaz, p-klorofenilalanin tarafından seçicilerek inhibasyona uğrar, bu durum serotonin sentezini azaltır (335).

Betain; aktif bir metil donörü olup, metiyonin-Hcy dolaşımında bulunan kuaterner amonyum tuzunun alkaloid çeşididir. Betain, karaciğerdeki betain-Hcy metiltransferaz (BHMT) aracılığıyla metil'i Hcy'ye aktararak, metionin ve dimetilglisine dönüştürür, diğer metabolik süreçler içinde, metil grupları oluşturmak üzere metioninin yerini alır (336).

Metionin; merkezi sinir sisteminde, tek metil donörü, S-adenosilmetiyonin (SAM) oluşturmak adına, ATP ile reaksiyona girebilir, ayrıca dopamin, serotonin ve norepinefrin gibi nörotransmitter maddelerin, metabolizmasında görev alır (347). Bu sebeple, metil donörünün azalıp, Hcy seviyesinin artması metionin üretiminin azalması gibi sebeplerle betain düzeyleri azaldığında, dopamin, serotonin ve norepinefrin üretimi azalır. Ayrıca Hcy, serebral vasküler endotel hücreleri üzerinde doğrudan toksik etkilere sebep olduğundan, beyin fonksiyonlarını etkiler. Sinir hücreleri, üzerinde toksik etki oluşturarak, depresif belirtilere neden olur (337, 338).

Taranan diferansiyel metabolitler içersinde, KEGG analizi, yağ asidi uzaması, yağ asidi bozulması, yağ asidi metabolizması, yağ asidi biyosentezi, doymamış yağ asidi yollarının biyosentezi, glisin, serin ve treonin yolu ve fenilalanin metabolizma yollarının olduğunu belirlenmiştir.

DHA, uzun zincirli olup, ω-3 çoklu doymamış yağ asididir. Hücre sinyal iletimi seviyesinde, DHA, hücre zarı fosfolipidlerinde bulunan, uzun zincirli doymamış yağ asitlerinin baskın bileşenidir. Hücre sinyal iletiminde, görevli hücre zarının stabilitesini ve akışkanlığını korur. (349). DHA'nın bir merkezi nörotransmitter madde olduğu, özelliklede serotonin ve dopaminin sinirsel iletimi ve işlevleri üzerindeki etkisi olduğu saptanmıştır. Ayrıca, DHA inflamasyonunun, PPAR sinyal yolakları üzerinde önemli bir etkisi olduğu saptanmıştır. DHA, PPAR-y'nin ekspresyon düzeylerini, protein aktivitesini artırabilmektedir. PPAR-y, aktivasyonu sonrası NF-KB yolunda inhibasyona neden olup, inflamatuar yanıtı azaltabilir. Bu durum hücre metabolizmasıyla mitokondriyal fonksiyonu arttırabilir (340, 341).

Çalışmalar, oksidatif stresin, mitokondriyal morfolojik ve fonksiyonel anormalliklere neden olduğunu göstermiştir. Oksidatif stres nedenli mitokondriyal disfonksiyonun hücre içi metabolizmayı değiştirebildiği saptanmıştır (342, 343).

Oksidatif stres, stroktan sonra oluşur. Beyin hücreleri, çok miktarda oksijen tüketerek büyük miktarda serbest radikal üretir. Beyin dokusu daha az antioksidan, yüksek yoğunluklu membran doymamış yağ asitleri ve daha yüksek oksidatif metabolizma hızı içerdiği düşünüldüğünde, reaktif oksijen türleri tarafından hasar görmeye eğilim gösterir (344). DHA, antioksidan enzim seviyelerini artırabilir ve süperoksit dismutazın (SOD) aktivitesini değiştirerek, strok sonrasında meydana gelen, serbest radikalleri ortadan kaldırıp, beyin üzerinde koruyucu etki göstermektedir (345).

DHA'nın, bazı inme hastalarında, inme sonrası anti-oksidatif stres hasarının azalması, serotonin ve dopamin gibi nörotransmitter maddelerin salınmasını, teşvik etmekten daha etkili olduğu düşünülmektedir. Bazı inme hastalarında, linoleik asit (uzun zincirli bir ω-6 çoklu doymamış yağ asidi), oleik asidin (bir tekli doymamış ω-9 yağ asidi) azaldığını bulunmuştur (346).

Palmitik asit, kan plazmasında en yüksek seviyeye sahip serbest doymuş yağ asiti olmaktadır. İnme sebebiyle, enerjide bir düşüş meydana geldiğinde, merkezi sinir sisteminin, koruyucu düzenleyici sistem tarafından başlatılan, biyo-enerji dengesinin yeniden sağlanması gerekmektedir. İnme hastalarında, aşırı yağ asitleri tüketimine sıklıkla rastlanır (336). Öte yandan, çalışmalar palmitik asidin NF-κB'yi aktive edebileceği, inflamatuar sitokinlerin yoğun salınımını destekleyebileceğini ayrıca makrofajların inflamatuar yanıtlarını indükleyebileceğini göstermiştir (348).

NF-κB, oksidatif stres ve inflamasyonu ilişkilendirmede kilit noktadır (349). Çalışmalar, bazı inme hastalarında, palmitik asitin, plazma düzeylerinde azaldığını göstermiştir (349).

Aminoasit metabolizmasında, bir metil donörü olarak betain, metionin ve Hcy metabolizmasında görev almaktadır. Ek olarak, bir metil donörü olarak betain, karnitin sentezini artırıp, uzun süreli β-oksidasyonunu teşvik edebilmektedir (350). Bazı çalışmalar göstermiştir ki, betainin GSH-PX ve SOD aktivitesini artırabildiğini, serbest oksijen radikallerini ortadan kaldırabildiğini ayrıca hipokampal nöronların oksidatif stres hasarına karşı koruyucu bir görevi olduğunu göstermiştir (351).

Bazı inme hastalarında, plazma seviyelerinde düşüş gösteren bir diğer metabolit MHPG-SO4 idi. Norepinefrinin beyindeki ana metaboliti MHPG'dir. İdrar atılımı için bir sülfat grubuyla birleşir. Bazı inme hastalarında MHPG-SO4 düzeylerindeki düşüşünün, sinaptik aralıktaki adrenalin konsantrasyonunda azalma ve metabolizmanın

yavaşlamasıyla açıklanabilmektedir. Bu hastalardan, monoamin nörotransmitter hipotezini destekleyen sonuçlar elde edilmiştir (352).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul İzni

Bu çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.03.22 tarihli, 05 nolu oturumda, saat 13.30 itibari ile onay alındı.

3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

Çalışmamız için aşağıda yazılı olan araç-gereç ve cihazlar kullanılmıştır.

- Asetonitril (Merc)
- Metanol (Merc)
- Formik asit (Merc)
- Aminoasit kiti (Jasem)
- Santrifüj (Hermle)
- Vorteks (Isolab)
- Distile su cihazı (Nüve)
- Derin dondurucu (-80 ºC)
- Otomatik pipet (Ependorf)
- LC kolon (Restek)
- LC Columns LC-MS/MS 8045 (Shimadzu)
- Kalibratör/Kontrol (Ependorf)
- Hemogram tüpleri (EDTA'lı tüpler-BD Vacutainer)
- Falcon tüp (Isolab)
- Pipet uçları (Isolab)
- Azot gazı (Ankara Gaz)

3.3. Çalışma Grubunun Oluşturulması

Tez çalışmamızda kullanılan, kan ve plazma örnekleri Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Polikliniğinde inme tanısı alan 35 hasta ve 35 sağlıklı kişiden alınmıştır. Çalışmada kullanılacak, kan ve plazma örnekleri için Harran Üniversitesi Etik Kurulundan 07/03/2022 tarihli HRÜ/22.05.26 sayılı kararla onaylanmıştır. İnme tanısı almış hastaların kan örnekleri falkon tüplere alınmış olup, plazma örnekleri edtalı tüplere alınıp, santrifüj edilerek, -80ºC' de saklanmıştır.

3.4. Plazmaların Elde Edilmesi

Hastalardan plazma örnekleri için inme tanısı konulan bireylerden edtalı tüplere kan alındı. Alınan kan örnekleri buz aküsü içerisinde laboratuvara ulaştırıldı. Bu kan tüpleri 5000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Bu işlemin ardından tüplerdeki süpernatant kısmı sarsılmadan yavaşça pipet yardımı ile ependorf tüplere alındı. Her hastanın plazması kendi ismi ile isimlendirilen tüplere alınmıştır. Ependorf tüpler çalışmanın yapılacağı güne kadar -80ºC' de saklandı.

3.5. Numunelerin Aminoasit analizi için Hazırlanması

Aminoasit çalışılması için; -80ºC'den çıkarılan numuneler oda ısısına gelene kadar bekletildi. Aminoasit çalışması için JASEM aminoasit kiti kullanıldı. Kitin çalışma prosedürüne göre her bir hastanın plazma numuneleri için aşağıdaki basamaklar izlendi.

1. Hastaların plazma örneklerinden numaralandırılmış steril ependorf tüplere 50µl alındı.
2. Bu tüplerin üzerine aminoasit kitinde bulunan Internal Standart solüsyonundan 50µl eklendi.
3. Her tüp dikkatli bir şekilde 5 sn vortekslendi.

4. Vortekslenen tüplerin üzerine kit içerisinde bulunan Reagent-1 solüsyonundan 700µl eklendi.
5. Tüpler tekrar dikkatli bir şekilde 15 sn vortekslendi.
6. Vortekslenen tüpler 5 dk 3000 rpm de santrifüj edildi.
7. Santrifüjden dikkatli bir şekilde alınan örneklerin süpernatant kısmı steril pipet yardımı ile HPLC vial tüplerine aktarıldı.
8. Analiz için LC-MS/MS (Shimadzu 8045, Japan) cihazında ki HPLC kısmında bulunan tepsi bölmesine vial tüper yerleştirildi ve okutuldu.
9. Mobil faz olarak aminoasit kiti içerisindeki Mobil Faz-A ve Mobil Faz-B kullanıldı.
10. Kolon olarak Restek LC Columns kullanıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow-Smirnov ve Shaphiro Wilk testleri ile test edilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterenler için Independent Samples t Test normal dağılım göstermeyenler için bağımsız iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı ve ikiden fazla bağımsız grupta karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren özellikler için Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve LSD çoklu karşılaştırma testleri, normal dağılmayan özellikler için ise Kruskal Wallis testi ve All pairwise çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 24.0 paket programı kullanılmış ve $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Aminoasit Profilinin İncelenmesi

Sağlıklı bireylerden oluşan 35, inme tanısı konulan 35 hastanın plazma aminoasit düzeyleri yukarıda belirtilen prosedürlere göre belirlenmiştir.

4.1.1. Kontrol ve İnme Hastalarının Aminoasit Profillemesi

Kontrol ve inme hastalarından elde edilen aminoasit sonuçları aşağıda Tablo 4.1'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Grupların İstatiksel Analizi (a. Independent Samples T Test * p<0,05, **p<0,001 Hasta (n=30), Kontrol (n=27),

	Hasta			**Kontrol**			
	Min	**Max**	**Ort±SS**	**Min**	**Max**	**Ort±SS**	**p**
1-Mhıs	0,713	3,077	1,83 ± 0,69	0,72	2,71	1,59 ± 0,61	0,176
3-Mhıs	0,243	13,316	1,98 ± 0,48	0	2,68	1,11 ± 0,7	0,083
Oh_Proline	2,029	9,834	5,47 ± 1,99	1,02	6,8	3,84 ± 1,61	**0,001****
Ala	162,111	809,026	458,84 ± 160,97	250,09	664,29	461,58 ± 109,47	0,941
Arg	26,869	242,043	122,18 ± 51,38	63,71	274,73	150,07 ± 52,47	0,06
Asn	7,143	73,295	42,81 ± 15,37	35,88	161,05	79,87 ± 26,51	**0,001****
Asp	6,924	77,87	46,36 ± 20,37	0	90,95	50,28 ± 22,45	0,492
Cit	20,553	78,771	40,37 ± 13,02	13,12	73,3	46,5 ± 14,35	0,096
Cystine	0,722	4,148	2,13 ± 0,9	0,73	4,96	2,8 ± 1,11	**0,015***
Cystathionine	0,01	0,218	0,09 ± 0,04	0	0,19	0,05 ± 0,02	**0,006***
Gln	145,478	703,23	320,02 ± 134,34	431,64	964,67	635,94 ± 105,62	**0,001****
Glu	62,578	372,047	215,01 ± 80,85	66,22	285,67	134,88 ± 48,65	**0,001****
Gly	12,264	95,404	55,93 ± 24,9	23,21	120,52	61,79 ± 28,87	0,414
His	8,706	37,95	26,51 ± 7,18	21,27	57,55	31,77 ± 7,6	**0,010***
Lys	24,216	226,088	128,04 ± 36,62	83,71	197,36	127,49 ± 30,68	0,951
Met	8,847	63,019	34,41 ± 10,83	27,04	80,96	45,76 ± 12,42	**0,001****
Orn	34,54	158,166	83,88 ± 22,4	62,39	198,01	114,68 ± 36,39	**0,001***
Phe	25,331	143,649	80,65 ± 22,77	52,74	136,48	89,65 ± 20,3	0,122
Pro	52,691	410,081	232,58 ± 95,45	32,14	332,1	157,52 ± 59,21	**0,001****
Ser	22,085	265,336	142,91 ± 54,15	71,3	412,05	157,99 ± 71,52	0,371

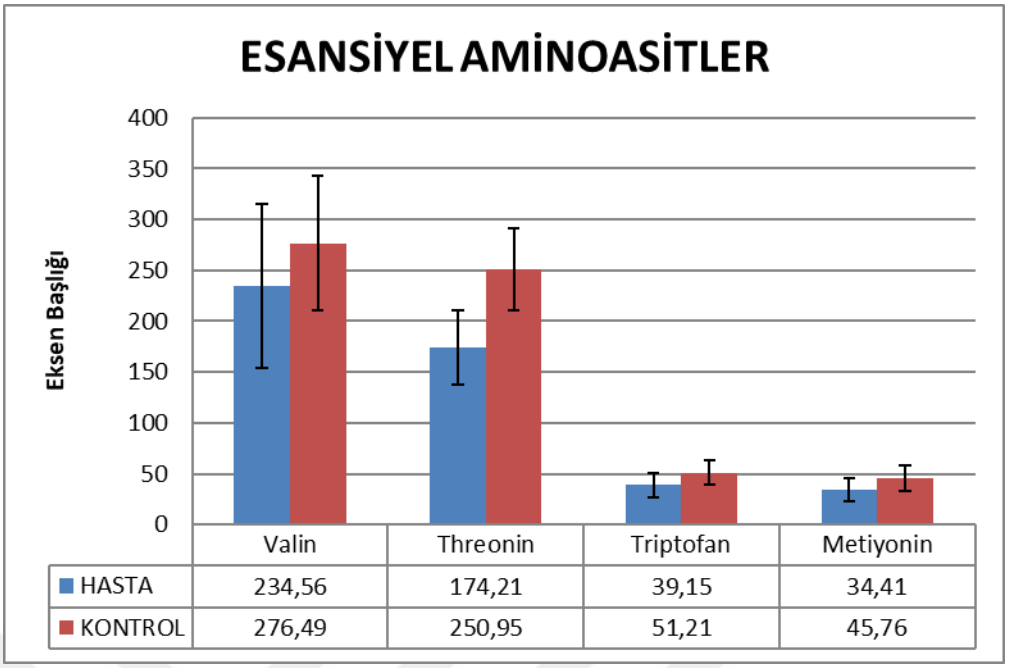
Tau	10,443	53,14	22,75 ± 11,35	0	77,84	13,77 ± 6,27	**0,034***
Thr	85,044	232,322	174,21 ± 36,81	172,23	340,33	250,95 ± 40,43	**0,001****
Trp	10,373	71,899	39,15 ± 11,94	22,71	80,24	51,21 ± 11,45	**0,001****
Tyr	15,729	103,586	68,04 ± 22,74	45,12	115,83	85,92 ± 21,13	**0,003***
Val	59,231	439,287	234,56 ± 80,06	148,26	420,06	276,49 ± 66,36	**0,037***
Carnosine	0,314	4,858	2,45 ± 1,38	0,71	6,69	2,05 ± 1,29	0,275
Ethanolamin	1,188	4,85	3,11 ± 0,9	1,6	6,3	3,9 ± 1,16	**0,005***
Gaba	0,019	0,278	0,12 ± 0,06	0,03	0,29	0,11 ± 0,06	0,333
Trans_4_OH_Proline	3,898	32,3	9,07 ± 4,99	2,95	26,21	10,98 ± 5,5	0,175
Norvaline	0,391	5,238	2,98 ± 1,01	2,04	6,56	3,79 ± 1	**0,004***
Sarcosine	24,645	161,366	83,19 ± 33,81	39,46	147,8	83,1 ± 22,63	0,991
Glutamic_Acid	64,088	578,083	278,86 ± 121,12	91,11	356,29	167,2 ± 58,42	**0,001****
Ortophosphoryletanolamin	0	2,114	1,11 ± 0,55	0	3,28	1,5 ± 0,82	**0,037***
Arginino_Succunic_Acid	0,464	5,605	2,04 ± 1,05	0	3,51	1,28 ± 0,5	**0,010***
Losin	48,396	339,227	175,17 ± 53,68	103,19	366,49	200,6 ± 58,33	0,092
İzolosin	10,928	90,177	42,45 ± 16,25	18,5	69,15	44,36 ± 12,12	0,620
Alloizolosin	4,795	34,062	17,18 ± 6,08	5,36	28,83	18,27 ± 5,34	0,479

SD: Standard Deviation, p value was obtained by Mann-Whitney U test, * p value was obtained by Mann-Whitney U test

Tablo 1'de Hasta ve Kontrol gruplarının istatiksel analizi verilmiştir. Bu analize göre Oh-Proline, Asn, Cystine, Cystathionine, Gln, Glu, His, Met, Orn, Pro, Tau, Thr, Trp, Tyr, Val, Ethanolamin, Norvaline, Glutamic_Acid, Ortophosphoryletanolamin ve Arginino Succunic Acid değerleri istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (* $p<0,05$, ** $p<0,001$).

Hasta grubundaki Asn, Cystine, Gln, His, Met, Orn, Thr, Trp, Tyr, Val, Ethanolamin, Norvaline ve Ortophosphoryletanolamin değerleri kontrol grubuna göre ortalamaları istatiksel olarak azalmıştır.

Hasta grubundaki Oh-Proline, Cystathionine, Glu, Pro, Tau, Glutamic_Acid ve Arginino Succunic Acid değerleri kontrol grubuna göre ortalamaları istatiksel olarak artmıştır.



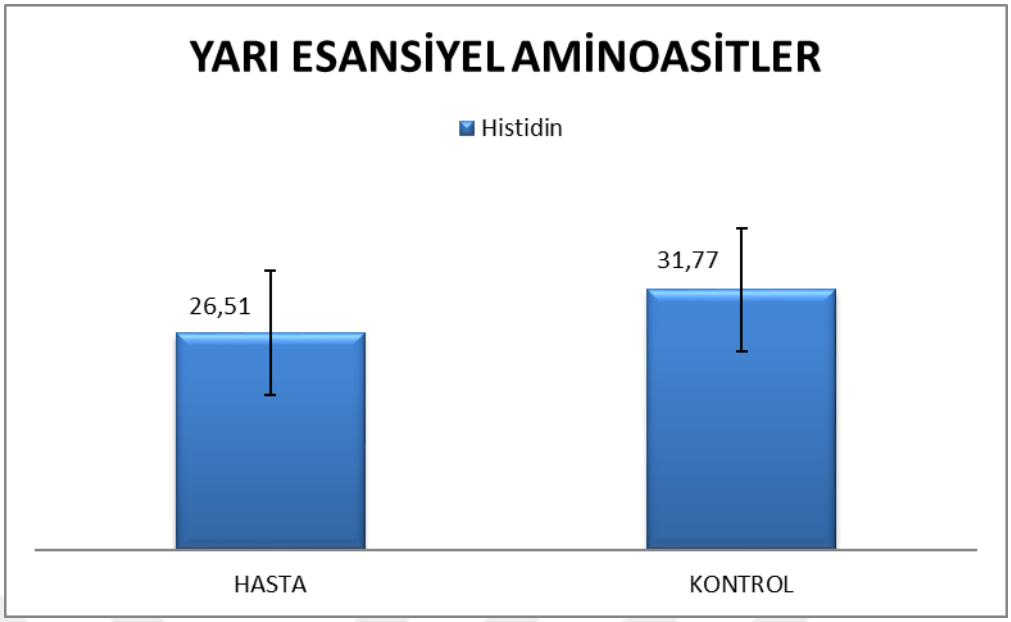
Şekil 4.1. İki grup arasındaki esansiyel aminoasitlerin ortalama değer grafiği

Kontrol grubunun valin değeri 276,49 ± 66,36 µmol/L anjiyografi sonrası hasta grubunun ise 234,56 ± 80,06 µmol/L olup kontrol grubuna göre daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,037$).

Yapılan analiz sonucunda threonin değeri kontrol grubunda 250,95 ± 40,43µmol/L iken hasta grubunda bu değer 174,21 ± 36,81 µmol/L olup kontrol grubuna göre daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

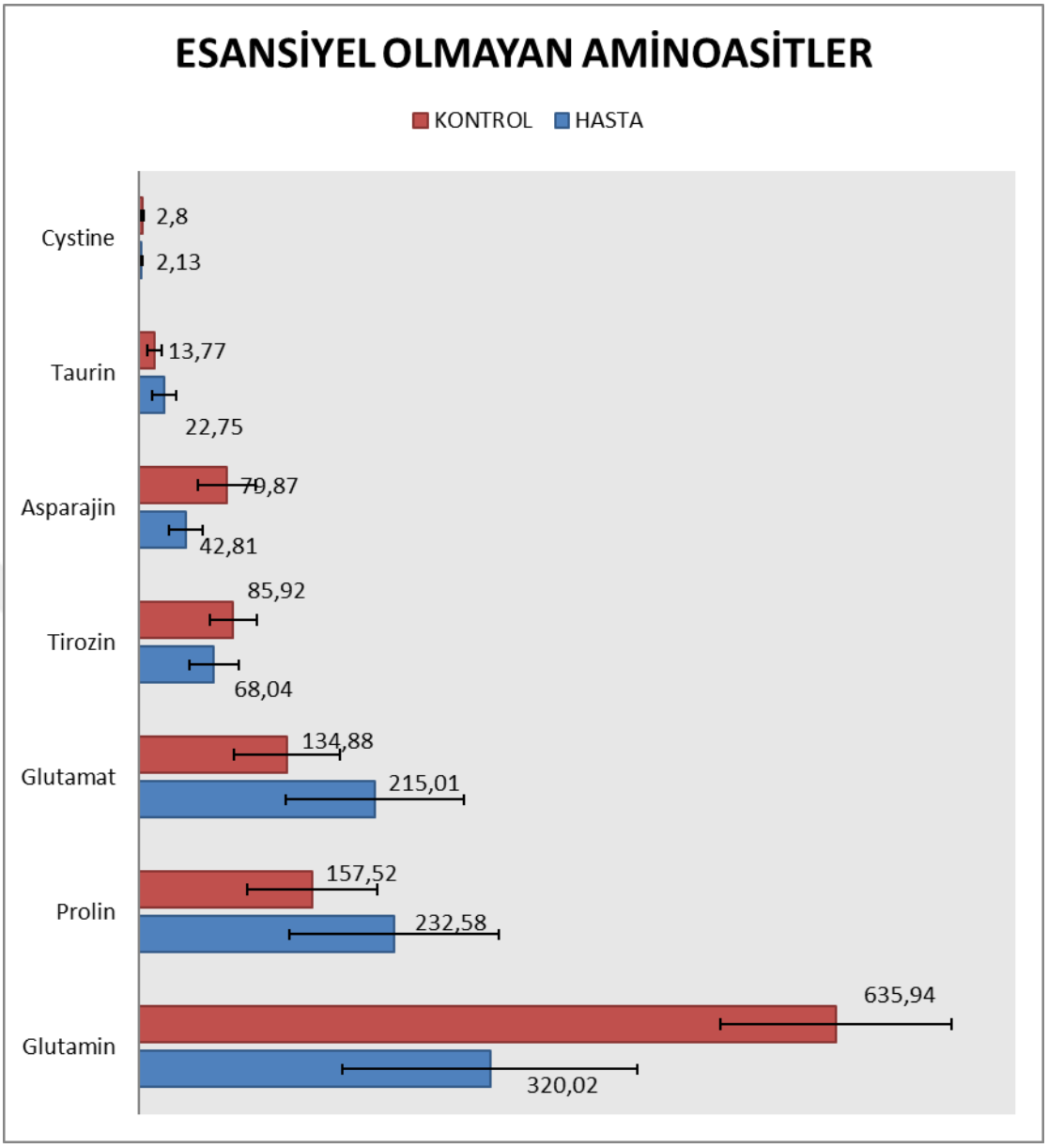
Kontrol grubunun triptofan değeri 51,21 ± 11,45 µmol/L hasta grubunun ise 39,15 ± 11,94 µmol/L olup kontrol grubuna göre daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$).

Kontrol grubunun metiyonin değeri 45,76 ± 12,42 µmol/L hasta grubunun ise 34,41 ± 10,83 µmol/L olup kontrol grubuna göre daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$).



Şekil 4.2. İki grup arasındaki yarı esansiyel aminoasitlerin ortalama değer grafiği

Kontrol grubunun histidin değeri 31,77 ± 7,6 µmol/L hasta grubunun ise 26,51 ± 7,18 µmol/L olup kontrol grubuna göre daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,010).



Şekil 4.3. İki grup arasındaki esansiyel olmayan parametrelerin ortalama değer grafiği

Kontrol grubunun asparjin değeri 79,87 ± 26,51 µmol/L hasta grubunun ise 42,81 ± 15,37 µmol/L olup kontrol grubuna göre daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001).

Yapılan analiz sonucunda kontrol grubunun cystine değeri 2,8 ± 1,11 µmol/L hasta grubunun ise 2,13 ± 0,9 µmol/L olup kontrol grubuna göre daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,015).

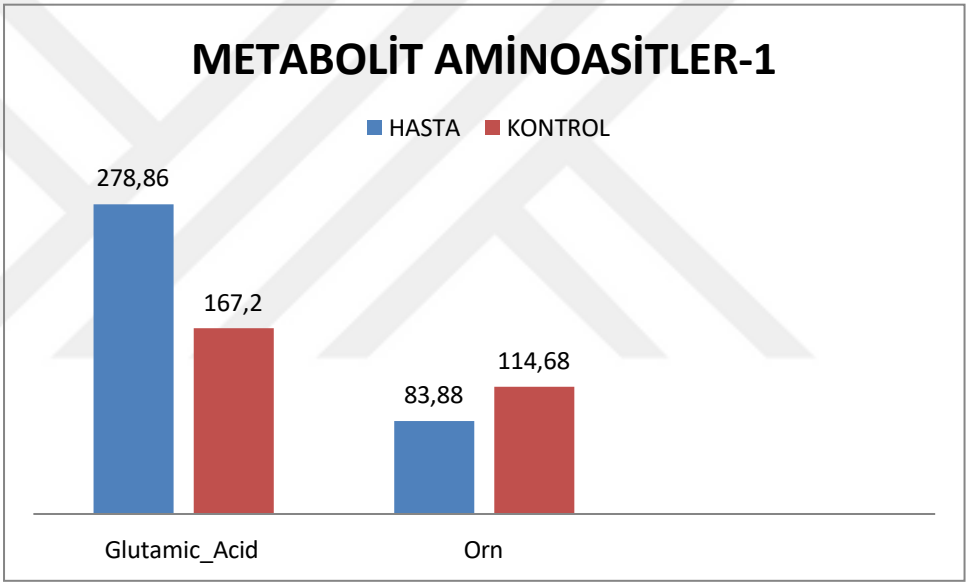
Yapılan analiz sonucunda tirozin değeri kontrol grubunda 85,92 ± 21,13 µmol/L iken hasta grubunda bu değer 68,04 ± 22,74 µmol/L olup kontrol grubuna göre daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,003).

Yapılan analiz sonucunda proline değeri kontrol grubunda 157,52 ± 59,21 µmol/L iken hasta grubunda bu değer 232,58 ± 95,45 µmol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001).

Kontrol grubunun glutamin değeri 635,94 ± 105,62 µmol/L, hasta grubunun ise 320,02 ± 134,34 µmol/L olup kontrol grubuna göre daha düşük ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001).

Yapılan analiz sonucunda glutamat değeri kontrol grubunda 134,88 ± 48,65 µmol/L iken hasta grubunda bu değer 215,01 ± 80,85 µmol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001).

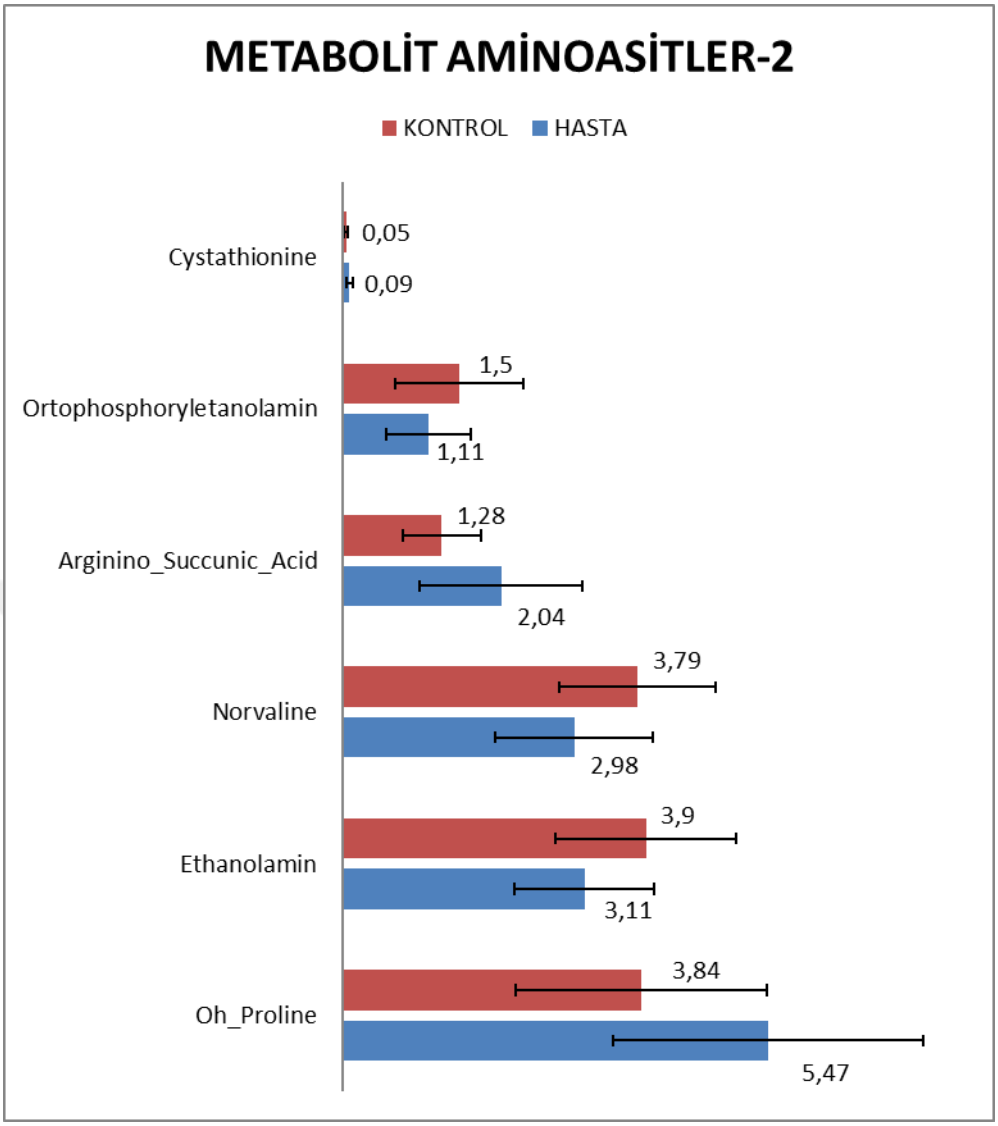
Yapılan analiz sonucunda taurin değeri kontrol grubunda 13.77 ± 6,27 µmol/L iken hasta grubunda bu değer 22,75 ± 11,35 µmol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,034).



Şekil 4.4. İki grup arasındaki metabolit aminoasitler ortalama değer grafiği

Yapılan analiz sonucunda ornitin değeri kontrol grubunda 114,68 ± 36,39 µmol/L iken hasta grubunda bu değer 83,88 ± 22,4 µmol/L olup kontrol grubuna göre daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001).

Kontrol grubunun glutamic acid değeri 167,2 ± 58,42 µmol/L, hasta grubunun ise 278,86 ± 121,12 µmol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksek ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001).



Şekil 4.5. İki grup arasındaki metabolit aminoasitler ortalama değer grafiği

Kontrol grubunun cystathionine değeri 0,05 ± 0,02 µmol/L hasta grubunun ise 0,09 ± 0,04 µmol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,006$).

Yapılan analiz sonucunda kontrol grubunun Arginino Succunic Acid değeri 1,28 ± 0,5 µmol/L hasta grubunun ise 2,04 ± 1,05 µmol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,010$).

Yapılan analiz sonucunda kontrol grubunun Ortophosphoryletanolamin değeri 1,5 ± 0,82 µmol/L hasta grubunun ise 1,11 ± 0,55 µmol/L olup kontrol grubuna göre daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,037$).

Yapılan analiz sonucunda kontrol grubunun oh-proline değeri 3,84 ± 1,61 µmol/L hasta grubunun ise 5,47 ± 1,99 µmol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Yapılan analiz sonucunda kontrol grubunun ethanolamin değeri 3,9 ± 1,16 µmol/L hasta grubunun ise 3,11 ± 0,9 µmol/L olup kontrol grubuna göre daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,005$).

Yapılan analiz sonucunda kontrol grubunun norvaline değeri 3,79 ± 1 µmol/L hasta grubunun ise 2,98 ± 1,01 µmol/L olup kontrol grubuna göre daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,004$).

5. TARTIŞMA

İskemik inme, beynin beslenmesini sağlayan damarlarda, kan pıhtılarının gelişerek kan akışını bir anda bloklaması sonucunda beyin hücrelerinde ölüm meydana gelmesi olarak açıklanmaktadır. İnme tüm toplumlarda ciddi oranda dizabilite, morbidite, mortalite nedeni olarak görülmektedir. Dünya çapında en sık ikinci mortalite nedenidir. DALY kayıplarına göre ise gelişmekte olan ülkeler için ikinci sırada, gelişmiş ülkelerde ise üçüncü sırada bulunmaktadır (28). Ülkemizdeki durum göz önüne alındığında inme mortalitede ikinci sırada DALY kayıplarında üçüncü sıradadır (27).

Serebrovasküler hastalık alanında yoğun bir uzmanlaşma olmasına rağmen, inme hastalarına tanı koymada zorluklar yaşanabilmekte ve iskemik inme tanısı, özellikle ince klinik bulguları olan hastalarda %30 oranında gecikme gösterebilmektedir (366, 367). Özellikle SAK ve kardiyak arrestle ilişkili serebral iskemi tanısında, anjiyografik vazospazmle bölgesel hipoperfüzyonun birbiriyle uyumsuz olması, bilincin bozulması durumunda, sınırlı klinik değerlendirmeler ve toksik ile metabolik karıştırıcılar gibi ciddi engeller bulunmaktadır (368, 369).

Son yıllardaki görüntüleme tekniklerindeki ilerlemeler, risk faktörlerinin daha iyi anlaşılması, artan serebral iskemi bilgisi, tıbbi ekipler ile tedavi kılavuz organizasyonundaki gelişmelere karşın, serebral iskeminin doğru ve hızlı teşhisi halen aşılamamış bir konudur (366, 358, 369, 370, 376). Bu zorlukların tamamı düşünüldüğünde, biyobelirteç panellerine dayanan, yatak başı tanı ile prognostik testlerin doğru zamanda mevcut olması, serebral iskemili vakalar yönetilirken fayda sağlayacaktır.

Günümüzde inme başta olmak üzere çeşitli hastalıkların tanı ve tedavisinde metabolomik teknikler kullanılmaya başlanmıştır. Bu tür tekniklerle hem hastalığın tanısı hemde kişiye özgü yeni tedavi stratejilerin elde edilmesi sağlanmıştır. Metabolomik, vücut sıvılarındaki yeni hastalık mekanizmalarını, farmakolojik tedavileri ve biyobelirteç keşfini sağlayacak, birçok düşük molekül ağırlığına sahip metabolitlerin tanımlanması ve miktar analizlerinin yapılması sağlamaktadır. Metabolomik tekniğinde; organik asitler, yağ asitleri, karnitinler ve aminoasitler olmak üzere yaklaşık 400'den fazla metabolit tanımlanmıştır.

Metabolomik yaklaşım, metabolizmadaki değişiklikleri karakterize eden biyolojik sıvılar, hücreler ve dokulardaki endojen küçük moleküllerin nispi konsantrasyonlarının ölçümüne odaklanır ve böylece biyolojik sistemlerin metabolik durumunun çözülmesine yardımcı olur (383). Çok değişkenli istatistiksel yöntemlerle birlikte analitik kimyadaki gelişmeler, çeşitli hastalıkların potansiyel biyobelirteçleri olarak metabolitlerin araştırılmasına izin verebilir (384, 385). Beyin, kullanılan toplam enerjinin yaklaşık %20'sini tüketmektedir. Beynin tükettiği enerjinin yaklaşık %20'si yağ asitlerinin oksidatif reaksiyonuyla elde edilir (Ebert ve ark., 2003). Nöronlar, iskemi ile hipoksi gibi durumlar oluşmasına oldukça duyarlıdırlar. IS'un sebep olduğu enerji eksikliğinin düzenlenmesini sağlamak amacıyla beyin, homeostazının devam etmesi için negatif feed-back yoluyla bazı moleküllerin bozulmasını sağlayarak, enerji üretim mekanizmalarını devreye sokar (Schwartz ve diğerleri, 2000; Belgardt ve Brüning, 2010). Bu durumda kandaki bazı metabolitlerin seviyesinde değişiklikler olmaktadır. Beyindeki metabolik değişiklikler, biyosıvıların metabolomunda değişikliklere yol açar. Bu sebeple metabolit paternlerinde meydana gelen değişimler, strokun patofizyoloji mekanizmalarının netleştirmesini ve stroke sınıflandırması yapılırken, klinikte yenilikçi yaklaşımlarla tanı konmasının yollarını keşfetmek adına en önemli temeldir.

İnme esnasında, beyin damarlarının tıkanması sonucu oluşan iskemi, kan-beyin bariyerinde (BBB) kesinti oluşmasına ve bunun sonucunda metabolitlerin seruma salgılanmasına neden olur (379). İnmenin, şiddetli (akut) kademesinde, bu tür biyo-belirteçlerin değerlendirilmeleri lekelenme oluşması adına önem taşır. Ani iskemi değişimleri ve erken AIS biyobelirteç belirleyicilerinin keşfi tanı ve tedavi için devrim niteliğindedir. Strokun kronikleşmiş dönemi, iyileşme adına ciddi bilgiler verebilir ya da belirlenen bir hasta için, basit bazı temel metabolit konsantrasyon bilgilerini sağlayabilir, çünkü birçok inflamatuar biyobelirteç stroktan sonraki yedinci gün itibarıyla düşer ve 90 günde normal seviyelere ulaşabilir (380, 381). Bu sebeple metabolomik gibi biyoinformatik araçlar, serebral iskemi durumlarının karmaşıklığını anlamada çözüm üretmektedir. Kullandığımız yöntem olan sıvı kromatografi-kütle spektrometrisi (LC-MS) yüksek duyarlılığa sahip olup, ayrıca GC/MS ile karşılaştırıldığında daha basit bir numune ön işlemi gerektirmektedir (382).

Metabolomik analizleri içerisinde en önemli metabolitlerden bir tanesi amino asitlerdir. Amino asitler biyolojik süreçler için önemli görevlere sahiptirler, öncelikle

canlı metabolizmasına yoğun olarak dahil olup, peptit, protein gibi hayati organik maddelerin temel yapı taşlarını meydana getirirler. Birçok hücre yolunun metabolik anahtar düzenleyicileri olan amino asitler, insan hücrelerinin immünolojik dengesinin farklılaşması, büyümesi ve korunması için gereklidir (386).

Amino asitler, biyo-sistemlerin dış ya da iç bozunmalarına karşın metabolik tepki oluşturduklarından, metabolomik alanında giderek yoğunlaşan bir ilgi görmektedirler (377, 378). İleri amino asit araştırmaları, hastalık teşhisinde, ilaç keşfinde ve biyoloji bilimleri dahil olmak üzere birçok araştırma alanında önemli keşifleri sağlayabilir.

Çalışmamızın amacı, İS'li hastaların plazmalarındaki aminoasit değişimlerinden profil oluşturmak ve hastalığın potansiyel biyobelirteçlerinin saptanmasını sağlamaktadır. İS sonrası değişim gösteren aminoasitlerin tespit edilmesi adına geniş bir değerlendirme oluşturmak amacıyla ortaya konmuştur. Araştırmamız amino asit metabolizmasıyla İS arasında bağlantıyı ortaya koymak adına katkı sağlayacaktır. Çünkü hastalığa ilişkin değişimleri belirleyerek, hastalığın teşhis ve tedavisine yönelik biyobelirteçler taranmıştır. Bu amaçla metabolomik yöntemlerle vakaların kan plazmalarındaki, aminoasit seviyesindeki değişimler belirlenmiştir. Bu durumda, IS'nin erken evrelerinde ve hastalığın patofizyoloji süreçlerinin anlaşılmasında fayda sağlayacaktır. Ayrıca hastalık riski taşıyanların değerlendirmesi için ciddi öneme sahiptir.

Yaptığımız araştırmada, Oh-Proline, Asn, Cystine, Cystathionine, Gln, Glu, His, Met, Orn, Pro, Tau, Thr, Trp, Tyr, Val, Ethanolamin, Norvaline, Glutamic_Acid, Ortophosphoryletanolamin ve Arginino Succunic Acid değerleri anlamlı bulunmuştur. İskemik stroklu hastaların kanında, Asn, Cystine, Gln, His Met, Orn, Thr, Trp, Tyr, Val, Ethanolamin, Norvaline ve Ortophosphoryletanolamin değerleri azalmış olup, Oh-Proline, Cystathionine, Glu, Pro, Tau, Glutamic_Acid ve Arginino Succunic Acid değerleri ise artmıştır.

Glutamin (Gln) ve glutamat (Glu) vücutta birbirine dönüştürülebilmektedir. Glutamin seviyesi ve Gln'nin Glu'ya oranı, IS risk faktörleriyle (vücut kitle indeksi, bel çevresi, açlık kan şekeri, insülin, trigliserit, vb. dahil) negatif olarak ilişkili içerisindedir (Cheng ve ark., 2012). Yüksek kan glutamat oksaloasetat transaminaz seviyeleri, akut iskemik inmede iyi fonksiyonel sonuç ile ilişkilidir. İki klinik bağımsız çalışmada, sonuçları kötü olan hastaların başvuru anında kanda daha yüksek glutamat ve daha düşük GOT seviyeleri gösterdiğini bulunmuştur. Sonuç olarak, bu klinik bulgular, muhtemelen

bu enzimin kan glutamatını metabolize etme kapasitesinin aracılık ettiği, düşük kan glutamat seviyeleri ile yüksek kan GOT seviyeleri arasında iyi bir sonuçla açık bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Zheng et al. (2016), Gln'nin Glu'ya oranının, IS grubundaki risk faktörlerinin azalmasıyla ilgili olduğunu göstermiştir. IS grubunun glutamin seviyeleri, çalışmamızdaki kontrol grubuna göre daha düşüktü.

Kafkewitz & Bendich'e kadar asparajinin eksojen asparaginaz tarafından tüketilmesinin immünosüpresif olduğu düşünülmekteydi. Kafkewitz ve Bendich 1983, fakat bu etkinin ayrıca asparaginazda bulunan bir glutaminaz aktivitesi ile glutamin tükenmesine atfedildiği saptandı. Amino asit süper yolunun analiz edilmesi, akut aşamada glisin, valin ve tirozin metabolitlerinin yükselmesi için önemlidir, alanin, aspartat, tiramin ve diğerlerinin metabolitleri azalmıştır (364). Çalışmamızda hasta grubunda, asparjin değerlerinde azalma görülmüştür.

Bir diğer çalışmada insan kan plazma örnekleri TOAST sınıflandırmasına göre manyetik rezonans görüntülemeleriyle (MRI) iskemik inme alt tiplerinden birinin teşhisi yapılan ve hastalığın kronik fazında olan hastalardan (iskemik strok teşhisi başlangıcından 7 gün sonra) yetmiş üç plazma örneği analizi yapılmıştır. Kontrol grubundaki sağlıklı deneklerin (herhangi bir inme öyküsü olmayanlar) 16 plazma örneği analiz edilmiştir (223).

İskemik stroke vakalarında, plazma aminoasit konsantrasyonlarında küçük ama önemli bir değişiklikler görülmüştür. Çalışmada kontrol grubundaki her bir felç alt tipi için kıyaslanmıştır. Aterotrombotik alt tip numunelerin, kontrol grubundakilerle karşılaştırıldığında daha yüksek Leu konsantrasyonuna ve daha düşük Met konsantrasyonuna sahip olduğu görülmüştür. Lacunar alt tip numunelerin, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise, daha düşük Ala konsantrasyonuna sahip olduğu görülmüştür. İlginç şekilde, belirlenememiş alt tip numuneleri, kontrol grubundakilerden daha yüksek konsantrasyonda Leu ve Pro aminoasit tespit edilmiştir.

Pro, iskemik inmeli grubun numune sınıflandırması için en kritik aminoasitken, Met ve Ala, kontrol numuneleri ayırmak için en ayırt edici olanlardır (223). Sağlıklı bireylerdeki plazma numunelerin, iskemik inmeli bireylerin numunelerinden daha yüksek, amino asit (Met, Pro, Ala) düzeylerine sahiptir. Fakat Pro'nun pozitif işareti, iskemik inmeli bireylerin daha yüksek Pro düzeylerinde sahip olduğunu göstermektedir

(223). Çalışmamız önceki bulgularla uyum göstermiş olup hasta grubunda Pro ve OH-Prolin değerleri artış göstermişken, Met değerinde azalma görülmüştür.

Bazı çalışmalarda, değişen şiddetlerdeki akut iskemik inmelerin metabolik değişimleri incelenmiştir. SPOTRIAS (Akut İnme Ağında Translasyonel Araştırmanın Özel Programları) biyo-belirteç araştırmasında, akut fazın serum metabolitleri, iskemik stroke hastalarında fokal nörolojik defisit başlangıcından sonraki 9 saat içinde NIHSS (249) ile sınıflandırılan inme şiddeti şeklinde ölçülmüştür. Bir diğer araştırmada, sağlıklı kontrolle kıyaslandığında ciddi defisitleri bulunan (NIHSS $\geq$ 6) iskemik stroke vaka serumlarının metabolik özellikleri değerlendirilmiştir (250). Bu araştırmalar farklı metabolit aralıklarının analizini yapsa da, her iki çalışma, inflamasyonla yüksek düzeyde ilişkili olan glisin, izolösin ve lizinin sağlıklı deneklere oranla düşük düzeylerde ölçüldüğü bulunmuştur (249, 250). MCAo'lu vakaların serumunda, membran lipid metabolizmasına ilişkin farklılıklar gözlenirken, kardiyoembolik strokta, dallı zincirli amino asitler (BCAA'lar), lösin, izolösin ve valinde değişiklikler gözlenmiştir. Araştırmamızda hasta grubunda valin değerlerinin düşük olduğu saptanmıştır.

Jung ve arkadaşları (2011) serebral enfarktüslü hastalarla Proton (1H) –NMR analiz yöntemini kullanarak yaptıkları bir çalışmada serebral iskemili hastalardan 72 saat içinde alınan plazmalardaki format, glikolat, laktat, piruvat değerlerinde artış olduğunu saptarken, glutamin, lipid (CH2CH2C = C), metanol, valin, değerlerinde azalma olduğunu saptanmıştır (354). Yaptığımız çalışmada da strok hastalarından alınan kan plazmalarındaki Glutamin ve Valin değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, azalma görülmüştür.

Kimberly ve arkadaşlarının 2013 yılında akut stroklu hastalardan 24 saat ve sonrasında aldıkları plazmalarla hidrofilik etkileşim kromatografisi MS/MS yöntemiyle, yaptıkları çalışmalara göre, vakaların kan plazmalarında Asn, cis/trans- hidroksiprolin, sisteamin, histidin, izolösin, metionin, prolin, treonin, valin 5'-adenosilhom seviyeleri azalırken, glikoz, N -karbamoil-beta alanin değerlerinde artış görülmüştür (355). Yaptığımız çalışmada yine inme hastaları ve kontrol grubunun kan plazmalarını karşılaştırdığımızda, Asn, Cystein, Thr, Val, His gibi aminoasitlerin kanda değerlerinin azaldığı saptanmıştır.

Liu ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları diğer bir çalışmada, stroke sonrası alınan kan plazmalarında, Ultra yüksek performanslı LC- dört kutuplu uçuş süresi

(QTOF)-MS ile yapılan çalışmalarda, glutamin, prolin, tirozin değerleri artarken triptofan, valin değerleri azalmıştır (356). Araştırmamızda, stroklu hastalarla kontrol grubunun sonuçları kıyaslandığında, hasta grubunun, Glu, prolin düzeyleri artarken, valin değerleri azalmıştır.

Zheng ve arkadaşlarının 2016 yılında stroke dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalığı olan hastalarla LC-MS/MS yöntemiyle yaptıkları çalışmada, strok hastalarından alınan plazmada glutamik asit seviyesinin yüksek olduğunu saptamış, aynı zamanda glutamin, glutamin/glutamik asit oranının düştüğü görülmüştür (357). Araştırmamızda, hasta grubunun kontrol grubu ile kıyasında, hasta grubunun kan plazmasında, glutamin seviyesi azalırken glutamik asit seviyesinin arttığı belirlenmiştir.

Yang ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları laküner enfarktüslü hastalardan alınan plazmaların 2D (normal faz/ters faz) LC-QTOF-MS yöntemiyle incelendiğinde, fosfatidiletanolamin seviyelerinde azalma saptamıştır (358). Araştırmamızda, kontrol grubuyla kıyasladığımız hastaların kan plazmalarında ortophosphoryletanolamin ve etanomalin seviyelerinde azalma olduğu saptanmıştır.

Huang ve arkadaşları, UPLC-QTOF-MS yöntemiyle, iskemik stroklu hastalardan alınan plazmalarda glutamin, lizofosfatidiletanolaminler seviyelerini düşük bulmuştur (359). Çalışmamızda ortophosphoryletanolamin, etanomalin ve glutamin seviyelerinin hasta grubunda anlamlı şekilde düşük düzeyde olduğu saptanmıştır.

Liu ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları bir diğer çalışmada akut iskemik stroklu hastalardan alınan serum GC–MS, iyon tuzağı uçuş süresi kütle spektrometrisi ile birleştirilmiş ultra hızlı sıvı kromatografisi yöntemiyle incelendiğinde ornitin, treonin seviyelerinde azalma saptanmıştır (360). Araştırmamızda yine hasta gruplarında ornitin ve treonin seviyelerinin kan plazmasında anlamlı olarak düşük çıktığı belirlenmiştir.

Wang ve arkadaşlarının, 2017 yılında yaptıkları akut iskemik stroklu hastalardan alınan serum GC–MS tekniğiyle yapılan analizde glutamat seviyelerinde artış saptarken, metionin, prolin, tirozin seviyelerinde azalma saptamışlardır (361). Araştırmamızda stroklu hastaların kan plazmalarında glutamat, prolin seviyelerinde anlamlı artışlar gözlenirken, metionin, tirozin seviyeleri anlamlı şekilde azalmıştır.

Jiang et. al. serebral enfarktüslü hastalardan alınan serum örneklerini ultra yüksek basınç LC-TOF- MS yöntemiyle incelediğinde, kan plazmasında sistein düzeyinde artış gözlemlemişlerdir. Çalışmada folik asit, sistein, S-adenosil homosistein ve oksitlenmiş

glutatyon gibi tek karbon döngüsündeki bazı metabolitlerin, inme için potansiyel biyobelirteçler olduğu bulunmuştur (362). Cys, nörotoksik bir amino asit olarak biliniyordu ve inme hastalarında seviyesinin önemli ölçüde arttığı görüldü. Yüksek Cys'in, NMDA reseptörleri aracılığıyla doku yaralanmalarına aracılık eden H 2S'nin artan üretimine çevrilebileceği bildirilmektedir (387). Cys seviyelerinin inme öncesinde bile mevcut olabilecek diğer komorbiditeler nedeniyle yükselmesi tamamen olasıdır. Bu çalışmada bazı bileşikler, beyin enfarktüsünün potansiyel biyolojik belirteçleri olarak tanımlanmıştır. Bu potansiyel biyobelirteçler için folik asit (FA), tetrahidrofolik asit (THF), sistein (Cys), S-adenosilhomosistein (SAH) ve oksitlenmiş glutatyon (GSSG) "folat döngüsü"nde ve birleşik "aktive edilmiş tek- karbon döngüsü'. Proteinler ve DNA stabilizasyonunda, diğer molekülleri sentezlemede ve reaktif oksijen metabolitlerinin toksisitesine karşı koymada önemlidirler (388).

İnme için önerilen risk faktörlerinden biri tek karbon döngüsünün metabolizmasında bir ara ürün olan serum total homosistein (tHcy)'dir. Fakat, tHcy düzeylerini düşürmeyi amaçlayan denemeler, inme riskini azaltmada başarısız olmuş ve bu, tHcy artışı beyin iskemisinin akut faz reaktanı olması gerektiğini düşündürmüştür (389). tHcy artışını inme başlangıç nedeninden ziyade sadece sonuç olarak kanıtlamak için, inme ve tek karbonla ilgili döngüdeki diğer ara maddeler arasındaki ilişki araştırıldı. Folik asit, homosisteinin metionine geri remetilasyonunda bir metil donörü olarak önemli bir rol oynar. Gerçekten de, düşük serum veya diyet folik asit, serum tHcy konsantrasyonu artışı ile ilişkilidir. Sistatiyonin, B6'ya bağımlı sistatiyonaz aracılığıyla sisteine dönüşür. Oluşan sistein daha sonra inorganik sülfata dönüşerek idrarla atılır. Transsülfürasyon yolu, sınırlı doku dağılımı gösterir (karaciğer, böbrek, pankreas ve beyin). Çalışmamızda hasta grubunda sistein azalırken, cistathionine'de miktarı artış göstermiştir. Sistein ve cistathione arasındaki ilişkiye ilişkin mevcut çalışmamız henüz başlangıç aşamasındadır ve bunların hastalığı göstermedeki özgüllükleri ve duyarlılıkları klinik deneylerle daha fazla doğrulanacaktır. Bununla birlikte, metabolomik sonuç biyokimyasal çalışma ile uyum içindedir ve bu nedenle daha kapsamlı araştırmalar için güvenilir bir temel sağlar.

Genel olarak çalışmamız daha önceki çalışmalarla benzer eğilimler gösterdiğinden tutarlı olduğu belirlenmiştir. Ortaya çıkan bazı tutarsızlıklar, örnek kaynaktaki farklılıkların yanı sıra, hastalık şiddeti, başlangıç zamanı, ırk, diyet ve hastaların yaşlarındaki karmaşıklıktan kaynaklanmaktadır. Teknoloji çeşitliliklerinin,

alanda meydana gelen yeniliklere bağlı olmasına rağmen, belirli metabolit sınıfları, ölçümlerin farklılıkları ya da örtüşmeyen metabolit kapsamları gibi sorunlar sebebiyle, laboratuvarlar arasındaki veriler karşılaştırılırken potansiyel zorluklar oluşmaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bulgularımızın doğrulanması için, daha büyük örneklem boyutuna sahip çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Buna ek, insan vücudunda bulunan metabolitler dinamik biçimde değiştiği için, hastalık başlangıcı ve sonrası serum toplanarak, metabolik farklılıklarla hastalık arasında korelasyon tahmini etkilenebilmektedir. Başlangıçtan sonra, birden fazla kan örneğinin boylamsal karşılaştırması, IS hastalarında serum metabolitlerinde meydana gelen değişikliklerin daha net olarak değerlendirilmesini sağlamaktadır.

Bu potansiyel biyobelirteçler ile iskemik inme arasındaki ilişkiye ilişkin mevcut çalışmamız henüz başlangıç aşamasındadır ve bunların hastalığı göstermedeki özgüllükleri ve duyarlılıkları klinik deneylerle daha fazla doğrulanacaktır. Bununla birlikte, metabolomik sonucun kendisi ilgili biyokimyasal çalışma ile iyi bir uyum içindedir ve bu nedenle daha kapsamlı araştırmalar için güvenilir bir temel sağlar.

KAYNAKLAR

1. Sacco, Ralph L., et al. "An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association." *Stroke* 44.7 (2013): 2064-2089.
2. Mackay, Judith, George A. Mensah, and Kurt Greenlund. *The atlas of heart disease and stroke*. World Health Organization, 2004.
3. Krishnamurthi, Rita V., et al. "Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010." *The Lancet Global Health* 1.5 (2013): e259-e281.
4. Lynch, John R., et al. "Novel diagnostic test for acute stroke." *Stroke* 35.1 (2004): 57-63.
5. Feigin, Valery L., et al. "Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990-2013: the GBD 2013 study." *Neuroepidemiology* 45.3 (2015): 161-176.
6. Kumral E. Serebrovasküler hastalıkların epidemiyolojisi. Edt BalkanS. Serebrovasküler Hastalıklar. Ankara Güneş Tıp Kitabevi; 2009, 37-50.
7. Van der Worp, H. Bart, and Jan van Gijn. "Acute ischemic stroke." *New England Journal of Medicine* 357.6 (2007): 572-579.
8. Jauch, Edward C., et al. "Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association." *Stroke* 44.3 (2013): 870-947.
9. Berkhemer, Olvert A., et al. "A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke." *n Engl J Med* 372 (2015): 11-20.
10. Xia, Jianguo, et al. "Translational biomarker discovery in clinical metabolomics: an introductory tutorial." *Metabolomics* 9.2 (2013): 280-299.
11. Lu, Yonghai, et al. "Acetylcarnitine is a candidate diagnostic and prognostic biomarker of hepatocellular carcinoma." *Cancer research* 76.10 (2016): 2912-2920.
12. Halama, Aea, et al. "Identification of biomarkers for apoptosis in cancer cell lines using metabolomics: tools for individualized medicine." *Journal of internal medicine* 274.5 (2013): 425-439.
13. Jung, Jee Youn, et al. "1H-NMR-based metabolomics study of cerebral infarction." *Stroke* 42.5 (2011): 1282-1288.
14. Jiang, Zhiting, et al. "A metabonomic approach applied to predict patients with cerebral infarction." *Talanta* 84.2 (2011): 298-304.
15. Nagao, K., & Kimura, T. (2020). Use of plasma-free amino acids as biomarkers for detecting and predicting disease risk. *Nutrition Reviews*, *78*(Supplement_3), 79-85.
16. Sacco Ralph L., et al. "An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association." *Stroke* 44.7 (2013): 2064-2089.
17. Holloway, Paul M., and Felicity NE Gavins. "Modeling ischemic stroke in vitro: status quo and future perspectives." *Stroke* 47.2 (2016): 561-569.
18. von Engelhardt, Jakob, et al. "Excitotoxicity in vitro by NR2A-and NR2B-containing NMDA receptors." *Neuropharmacology* 53.1 (2007): 10-17.
19. Dong, Wei-Qiang, et al. "The rat hippocampal slice preparation as an in vitro model of ischemia." *Stroke* 19.4 (1988): 498-502.
20. Vornov, James J., Robert C. Tasker, and Joseph T. Coyle. "Delayed protection by MK-801 and tetrodotoxin in a rat organotypic hippocampal culture model of ischemia." *Stroke* 25.2 (1994): 457-464.

21. Kumral, K., and Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal. "Hastalıkları, İnme Epidemiyolojisi ve Risk faktörleri." *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları* 72 (1993): 2.
22. Lakhan, Shaheen E., Annette Kirchgessner, and Magdalena Hofer. "Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches." *Journal of translational medicine* 7.1 (2009): 1-11.
23. Deb, P., Sharma, S., & Hassan, K. M. (2010). Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. Pathophysiology, 17(3), 197-218.
24. Adams Jr, Harold P., et al. "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* 24.1 (1993): 35-41.
25. Chen, Pei-Hao, et al. "Classifying ischemic stroke, from TOAST to CISS." *CNS neuroscience & therapeutics* 18.6 (2012): 452-456.
26. Powers, William J., et al. "2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association." *stroke* 49.3 (2018): e46-e99.
27. Arsava M. Beyin Damar Hastalıkları ve Demans. Ulusal Hastalık Yükü Çalışması Sonuçları ve Çözümleri 2017;9.
28. Feigin, Valery L., et al. "Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990-2013: the GBD 2013 study." *Neuroepidemiology* 45.3 (2015): 161-176.
29. Benjamin, Emelia J., et al. "Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association." *Circulation* 137.12 (2018): e67-e492.
30. Krishnamurthi, Rita V., et al. "Stroke prevalence, mortality and disability-adjusted life years in adults aged 20-64 years in 1990-2013: data from the global burden of disease 2013 study." *Neuroepidemiology* 45.3 (2015): 190-202.
31. Feigin, Valery L., et al. "Prevention of stroke: a strategic global imperative." *Nature Reviews Neurology* 12.9 (2016): 501-512.
32. Ovbiagele, Bruce, and Mai N. Nguyen-Huynh. "Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy." *Neurotherapeutics* 8.3 (2011): 319-329.
33. Guzik, Amy, and Cheryl Bushnell. "Stroke epidemiology and risk factor management." *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 23.1 (2017): 15-39.
34. Sealy-Jefferson, Shawnita, et al. "Age-and ethnic-specific sex differences in stroke risk." *Gender medicine* 9.2 (2012): 121-128.
35. Howard, Virginia J., et al. "Disparities in stroke incidence contributing to disparities in stroke mortality." *Annals of neurology* 69.4 (2011): 619-627.
36. Howard, George, et al. "Differences in the role of black race and stroke risk factors for first vs recurrent stroke." *Neurology* 86.7 (2016): 637-642.
37. Ikram MA, Wieberdink RG, Koudstaal PJ. International epidemiology of intracerebral hemorrhage. Curr Atheroscler Rep 2012;14(4): 300-6.
38. Gloster, J., et al. "Airborne transmission of foot-and-mouth disease virus from Burnside Farm, Heddonon-the-Wall, Northumberland, during the 2001 epidemic in the United Kingdom." *Veterinary Record* 152.17 (2003): 525-533.
39. Xing, Changhong, et al. "Pathophysiologic cascades in ischemic stroke." *International Journal of Stroke* 7.5 (2012): 378-385.
40. Kodumuri, Nishanth, et al. "The association of insular stroke with lesion volume." *NeuroImage: Clinical* 11 (2016): 41-45.

41. Mikulik, R., and N. Wahlgren. "Treatment of acute stroke: an update." *Journal of internal medicine* 278.2 (2015): 145-165.
42. Montaner, Joan, et al. "Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers." *Stroke* 39.8 (2008): 2280-2287.
43. Foley, Norine C., et al. "Stroke rehabilitation evidence-based review: methodology." *Topics in stroke rehabilitation* 10.1 (2003): 1-7.
44. Sidorov, Evgeny, Dharambir K. Sanghera, and Jairam KP Vanamala. "Biomarker for ischemic stroke using metabolome: a clinician perspective." *Journal of stroke* 21.1 (2019): 31.
45. Murray, Nick M., et al. "Artificial intelligence to diagnose ischemic stroke and identify large vessel occlusions: a systematic review." *Journal of neurointerventional surgery* 12.2 (2020): 156-164.
46. Xiang, XuYing, and Fei Cao. "Time window and "tissue window": Two approaches to assist decision-making in strokes." *Journal of Neurology* 266.2 (2019): 283-288.
47. Powers, William J., et al. "2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association." *stroke* 49.3 (2018): e46-e99.
48. Dirnagl, Ulrich, Costantino Iadecola, and Michael A. Moskowitz. "Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view." *Trends in neurosciences* 22.9 (1999): 391-397.
49. Pedata, Felicita, et al. "Purinergic signalling in brain ischemia." *Neuropharmacology* 104 (2016): 105-130.
50. Li, Y., Zhong, W., Jiang, Z., & Tang, X. (2019). New progress in the approaches for blood–brain barrier protection in acute ischemic stroke. *Brain research bulletin*, *144*, 46-57.
51. Sanganalmath, Santosh K., et al. "Global cerebral ischemia due to circulatory arrest: insights into cellular pathophysiology and diagnostic modalities." *Molecular and cellular biochemistry* 426.1 (2017): 111-127.
52. Sifat, Ali Ehsan, Bhuvaneshwar Vaidya, and Thomas J. Abbruscato. "Blood-brain barrier protection as a therapeutic strategy for acute ischemic stroke." *The AAPS Journal* 19.4 (2017): 957-972.
53. Kassner, Andrea, and Zamir Merali. "Assessment of blood–brain barrier disruption in stroke." *Stroke* 46.11 (2015): 3310-3315.
54. Pellegrini-Giampietro, Domenico E., et al. "Switch in glutamate receptor subunit gene expression in CA1 subfield of hippocampus following global ischemia in rats." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 89.21 (1992): 10499-10503.
55. Huchard, Marianne, Christian Kästner, and Gordon Fraser. "Proceedings of the 33rd ACM/IEEE International Conference on Automated Software Engineering (ASE 2018)." *ASE: Automated Software Engineering*. ACM Press, 2018.
56. Donahue, James G., et al. "The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection." *New England journal of medicine* 327.6 (1992): 369-373.
57. Banjara, Manoj, and Chaitali Ghosh. "Sterile neuroinflammation and strategies for therapeutic intervention." *International journal of inflammation* 2017 (2017).
58. Gülke, Eileen, Mathias Gelderblom, and Tim Magnus. "Danger signals in stroke and their role on microglia activation after ischemia." *Therapeutic advances in neurological disorders* 11 (2018): 1756286418774254.
59. Chamorro, Jaime, et al. "Impulsivity in the general population: a national study." *Journal of psychiatric research* 46.8 (2012): 994-1001.

60. Lakhan, Ram, et al. "Differential role of sodium channels SCN1A and SCN2A gene polymorphisms with epilepsy and multiple drug resistance in the north Indian population." *British journal of clinical pharmacology* 68.2 (2009): 214-220.
61. Veltkamp, Roland, and Dipender Gill. "Clinical trials of immunomodulation in ischemic stroke." *Neurotherapeutics* 13.4 (2016): 791-800.
62. Weber, Donna M., et al. "Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America." *New England Journal of Medicine* 357.21 (2007): 2133-2142.
63. Bril, Vera, et al. "Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation." *Pm&r* 3.4 (2011): 345-352.
64. del Zoppo, Gregory J. "Inflammation and the neurovascular unit in the setting of focal cerebral ischemia." *Neuroscience* 158.3 (2009): 972-982.
65. Kwiatkowski, Thomas G., et al. "Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year." *New England Journal of Medicine* 340.23 (1999): 1781-1787.
66. Lee, Sangyeoup, et al. "Central obesity as a risk factor for prostatic hyperplasia." *Obesity* 14.1 (2006): 172-179.
67. Bril, Vera, et al. "Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation." *Pm&r* 3.4 (2011): 345-352.
68. Hu, Jue, et al. "Drug-loaded emulsion electrospun nanofibers: characterization, drug release and in vitro biocompatibility." *RSC advances* 5.121 (2015): 100256-100267.
69. Bainbridge, James WB, et al. "Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis." *New England Journal of Medicine* 358.21 (2008): 2231-2239.
70. Bai, Jilin, and Patrick D. Lyden. "Revisiting cerebral postischemic reperfusion injury: new insights in understanding reperfusion failure, hemorrhage, and edema." *International Journal of Stroke* 10.2 (2015): 143-152.
71. MORE, PM, et al. "SPECTRUM OF PERFORATION PERITONITIS: CLINICAL PRESENTATION, IMAGING, BIOCHEMICAL, OPERATIVE CORELATION AND OUTCOMES."
72. Isaji, Shuji, et al. "International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017." *Pancreatology* 18.1 (2018): 2-11.
73. Saver, Jeffrey L., et al. "Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis." *Jama* 316.12 (2016): 1279-1289.
74. Mozaffarian, Dariush, et al. "Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association." *circulation* 133.4 (2016): e38-e360.
75. Boehme, Amelia K., Charles Esenwa, and Mitchell SV Elkind. "Stroke risk factors, genetics, and prevention." *Circulation research* 120.3 (2017): 472-495.
76. O'donnell, Martin J., et al. "Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study." *The Lancet* 376.9735 (2010): 112-123.
77. O'Donnell, Martin J., et al. "Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study." *The lancet* 388.10046 (2016): 761-775.

78. Feigin, V. L., et al. "Global Burden of Diseases, I., Risk Factors, S., Stroke Experts Writing, G., 2016. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013." *Lancet Neurol* 15 (2013).
79. White, Halina, et al. "Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study." *Circulation* 111.10 (2005): 1327-1331.
80. Glasser, Stephen P., et al. "Prehypertension, Racial Prevalence and Its Association With Risk Factors: Analysis of the RE asons for G eographic A nd R acial D ifferences in S troke (REGARDS) Study." *American journal of hypertension* 24.2 (2011): 194-199.
81. Asplund, Kjell, et al. "Relative risks for stroke by age, sex, and population based on follow-up of 18 European populations in the MORGAM Project." *Stroke* 40.7 (2009): 2319-2326.
82. Floßmann, Enrico, Ursula GR Schulz, and Peter M. Rothwell. "Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke." *Stroke* 35.1 (2004): 212-227.
83. Seshadri, Sudha, et al. "Parental occurrence of stroke and risk of stroke in their children: the Framingham study." *Circulation* 121.11 (2010): 1304-1312.
84. Alloubani, Aladeen, Abdulmoneam Saleh, and Ibrahim Abdelhafiz. "Hypertension and diabetes mellitus as a predictive risk factors for stroke." *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 12.4 (2018): 577-584.
85. Chobanian, Aram V., et al. "Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure." *hypertension* 42.6 (2003): 1206-1252.
86. Kuklina, Elena V., et al. "Epidemiology and prevention of stroke: a worldwide perspective." *Expert review of neurotherapeutics* 12.2 (2012): 199-208.
87. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009;338:b1665.
88. Ettehad, Dena, et al. "Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis." *The Lancet* 387.10022 (2016): 957-967.
89. Perkovic, Vlado, and Anthony Rodgers. "Redefining blood-pressure targets—SPRINT starts the marathon." *N Engl J Med* 373.22 (2015): 2175-2178.
90. Reboussin, David M., et al. "Systematic review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines." *Hypertension* 71.6 (2018): e116-e135.
91. ACCORD Study Group. "Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus." *New England Journal of Medicine* 362.17 (2010): 1575-1585.
92. Tun, Nyo Nyo, et al. "Diabetes mellitus and stroke: a clinical update." *World journal of diabetes* 8.6 (2017): 235.
93. Shou, Juan, et al. "Diabetes is an independent risk factor for stroke recurrence in stroke patients: a meta-analysis." *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 24.9 (2015): 1961-1968.
94. Banerjee, Chirantan, et al. "Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study." *Stroke* 43.5 (2012): 1212-1217.

95. Mijajlović, Milija D., et al. "Role of prediabetes in stroke." *Neuropsychiatric disease and treatment* 13 (2017): 259.
96. Lee, Meng, et al. "Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis." *Bmj* 344 (2012).
97. Peters, Sanne AE, et al. "Total cholesterol as a risk factor for coronary heart disease and stroke in women compared with men: A systematic review and meta-analysis." *Atherosclerosis* 248 (2016): 123-131.
98. Lee, Jennifer S., et al. "Triglyceride and HDL-C dyslipidemia and risks of coronary heart disease and ischemic stroke by glycemic dysregulation status: the strong heart study." *Diabetes care* 40.4 (2017): 529-537.
99. Shahar, Eyal, et al. "Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study." *Stroke* 34.3 (2003): 623-631.
100. Kurth, Tobias, et al. "Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women." *Neurology* 68.8 (2007): 556-562.
101. Imamura, Tsuyoshi, et al. "LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study." *Stroke* 40.2 (2009): 382-388.
102. Amarenco, Pierre, et al. "Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis." *Stroke* 35.12 (2004): 2902-2909.
103. Manson JE, Bassuk SS. Biomarkers of cardiovascular disease risk in women. Metabolism 2015;64(3 Suppl 1):S33-9.
104. Dong, Hongli, et al. "Apolipoprotein A1, B levels, and their ratio and the risk of a first stroke: a meta-analysis and case–control study." *Metabolic brain disease* 30.6 (2015): 1319-1330.
105. Shah, Reena S., and John W. Cole. "Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke." *Expert review of cardiovascular therapy* 8.7 (2010): 917-932.
106. Strazzullo, Pasquale, et al. "Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants." *Stroke* 41.5 (2010): e418-e426.
107. Kawachi, Ichiro, et al. "Smoking cessation and decreased risk of stroke in women." *Jama* 269.2 (1993): 232-236.
108. Lee, Peter N., and Barbara A. Forey. "Environmental tobacco smoke exposure and risk of stroke in nonsmokers: a review with meta-analysis." *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 15.5 (2006): 190-201.
109. Oono, I. P., D. F. Mackay, and J. P. Pell. "Meta-analysis of the association between secondhand smoke exposure and stroke." *Journal of Public Health* 33.4 (2011): 496-502.
110. Malek, Angela M., et al. "Secondhand smoke exposure and stroke: the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study." *American journal of preventive medicine* 49.6 (2015): e89-e97.
111. Lin, Michelle P., et al. "Association of secondhand smoke with stroke outcomes." *Stroke* 47.11 (2016): 2828-2835.
112. Oesch, Lisa, et al. "Obesity paradox in stroke–Myth or reality? A systematic review." *PloS one* 12.3 (2017): e0171334.
113. Nishida, C., G. T. Ko, and S. Kumanyika. "Body fat distribution and noncommunicable diseases in populations: overview of the 2008 WHO Expert Consultation on Waist Circumference and Waist–Hip Ratio." *European journal of clinical nutrition* 64.1 (2010): 2-5.

114. Zhong, Chong Ke, et al. "Measures of abdominal adiposity and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies." *Biomedical and Environmental Sciences* 29.1 (2016): 12-23.
115. TCSağlık Bakanlığı. Türkiye Fiziksel Aktivite Rehberi. Ankara, 2. basım; 2014. p.1-6.
116. Yusuf, Salim, et al. "Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study." *The lancet* 364.9438 (2004): 937-952.
117. Kuklina, Elena V., et al. "Epidemiology and prevention of stroke: a worldwide perspective." *Expert review of neurotherapeutics* 12.2 (2012): 199-208.
118. Booth, Frank W., and Simon J. Lees. "Fundamental questions about genes, inactivity, and chronic diseases." *Physiological genomics* (2007).
119. McDonnell, Michelle N., et al. "Association between television viewing time and risk of incident stroke in a general population: Results from the REGARDS study." *Preventive medicine* 87 (2016): 1-5.
120. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Dietary potassium intake and risk of stroke: A dose-response meta-analysis of prospective studies. Stroke 2011:42(10):2746-50.
121. Whiteley, William, et al. "Blood markers for the prognosis of ischemic stroke: a systematic review." *Stroke* 40.5 (2009): e380-e389.
122. Kokubo, Yoshihiro. "Traditional risk factor management for stroke: a never-ending challenge for health behaviors of diet and physical activity." *Current opinion in neurology* 25.1 (2012): 11-17.
123. Kaluza, Joanna, Alicja Wolk, and Susanna C. Larsson. "Red meat consumption and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies." *Stroke* 43.10 (2012): 2556-2560.
124. Chowdhury, Rajiv, et al. "Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis." *Bmj* 345 (2012).
125. Wang, Ze-Mu, et al. "Flavonol intake and stroke risk: A meta-analysis of cohort studies." *Nutrition* 30.5 (2014): 518-523.
126. Alexander, Dominik D., et al. "Meta-analysis of egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke." *Journal of the American College of Nutrition* 35.8 (2016): 704-716.
127. Shen, Li, et al. "Tea consumption and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies." *Journal of Zhejiang University SCIENCE B* 13.8 (2012): 652-662.
128. Bernstein, Adam M., et al. "Soda consumption and the risk of stroke in men and women." *The American journal of clinical nutrition* 95.5 (2012): 1190-1199.
129. Martinez-Gonzalez, Miguel A., Ligia J. Dominguez, and Miguel Delgado-Rodriguez. "Olive oil consumption and risk of CHD and/or stroke: a meta-analysis of case–control, cohort and intervention studies." *British journal of nutrition* 112.2 (2014): 248-259.
130. Ceornodolea, Andreea D., Roland Bal, and Johan L. Severens. "Epidemiology and management of atrial fibrillation and stroke: review of data from four European countries." *Stroke research and treatment* 2017 (2017).
131. Hayden, Derek T., et al. "Rates and determinants of 5-year outcomes after atrial Fibrillation–Related stroke: A population study." *Stroke* 46.12 (2015): 3488-3493.
132. O'Donnell, Martin J., et al. "Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study." *The lancet* 388.10046 (2016): 761-775.
133. Penado, Susana, et al. "Atrial fibrillation as a risk factor for stroke recurrence." *The American journal of medicine* 114.3 (2003): 206-210.

134. Soliman, Elsayed Z., et al. "Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction." *JAMA internal medicine* 174.1 (2014): 107-114.
135. Watanabe, Hiroshi, et al. "Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study." *American heart journal* 158.4 (2009): 629-636.
136. Flint, Alexander C., et al. "Detection of paroxysmal atrial fibrillation by 30-day event monitoring in cryptogenic ischemic stroke: the Stroke and Monitoring for PAF in Real Time (SMART) Registry." *Stroke* 43.10 (2012): 2788-2790.
137. Kamel, Hooman, and Jeff S. Healey. "Cardioembolic stroke." *Circulation research* 120.3 (2017): 514-526.
138. Pan, An, et al. "Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review." *Jama* 306.11 (2011): 1241-1249.
139. Lambiase, Maya J., Laura D. Kubzansky, and Rebecca C. Thurston. "Prospective study of anxiety and incident stroke." *Stroke* 45.2 (2014): 438-443.
140. Henderson, Kimberly M., et al. "Psychosocial distress and stroke risk in older adults." *Stroke* 44.2 (2013): 367-372.
141. Lee, Kuan Ken, Mark R. Miller, and Anoop SV Shah. "Air pollution and stroke." *Journal of stroke* 20.1 (2018): 2.
142. Luna, Jorge M., et al. "High-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6–dominant inflammation and ischemic stroke risk: The Northern Manhattan Study." *Stroke* 45.4 (2014): 979-987.
143. Bang, Oh Young, Bruce Ovbiagele, and Jong S. Kim. "Nontraditional risk factors for ischemic stroke: an update." *Stroke* 46.12 (2015): 3571-3578.
144. Elkind, Mitchell SV. "Why now? Moving from stroke risk factors to stroke triggers." *Current opinion in neurology* 20.1 (2007): 51-57.
145. Lee, Meng, et al. "Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis." *Bmj* 341 (2010).
146. Masson, Philip, et al. "Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis." *Nephrology Dialysis Transplantation* 30.7 (2015): 1162-1169.
147. Nayak-Rao, S., and M. P. Shenoy. "Stroke in patients with chronic kidney disease…: How do we approach and manage it?." *Indian journal of nephrology* 27.3 (2017): 167.
148. Sandsmark, Danielle K., et al. "Proteinuria, but not eGFR, predicts stroke risk in chronic kidney disease: chronic renal insufficiency cohort study." *Stroke* 46.8 (2015): 2075-2080.
149. Lee, Meng, et al. "Level of albuminuria and risk of stroke: systematic review and meta-analysis." *Cerebrovascular Diseases* 30.5 (2010): 464-469.
150. Koo, Dae Lim, et al. "Sleep disturbances as a risk factor for stroke." *Journal of stroke* 20.1 (2018): 12.
151. Sharma, Sameer, and Antonio Culebras. "Sleep apnoea and stroke." *Stroke and vascular neurology* 1.4 (2016).
152. Dharmakidari, Sushrut, Pratik Bhattacharya, and Seemant Chaturvedi. "Carotid artery stenosis: medical therapy, surgery, and stenting." *Current neurology and neuroscience reports* 17.10 (2017): 1-7.
153. Raman, Gowri, et al. "Management strategies for asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis." *Annals of internal medicine* 158.9 (2013): 676-685.

154. Adams Jr, Harold P., et al. "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* 24.1 (1993): 35-41.
155. Ay, Hakan, et al. "A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System." *Stroke* 38.11 (2007): 2979-2984.
156. Amarenco, P., et al. "New approach to stroke subtyping: the ASCO (phenotypic) classification of stroke." *Cerebrovascular diseases* 27.5 (2009): 502-508.
157. Freeman, William D., and Maria I. Aguilar. "Stroke prevention in atrial fibrillation and other major cardiac sources of embolism." *Neurologic clinics* 26.4 (2008): 1129-1160.
158. Arboix, Adria, and Josefina Alioc. "Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis." *Current cardiology reviews* 6.3 (2010): 150-161.
159. Kamel, Hooman, and Jeff S. Healey. "Cardioembolic stroke." *Circulation research* 120.3 (2017): 514-526.
160. Findlay, J. M., et al. "Stroke: pathophysiology, diagnosis, management." (2004).
161. Kernan, Walter N., et al. "Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association." *Stroke* 45.7 (2014): 2160-2236.
162. Guichard, Jean-Baptiste, and Stanley Nattel. "Atrial cardiomyopathy: a useful notion in cardiac disease management or a passing fad?." *Journal of the American College of Cardiology* 70.6 (2017): 756-765.
163. Goette, Andreas, et al. "EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication." *Heart Rhythm* 14.1 (2017): e3-e40.
164. Pantoni, Leonardo. "Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges." *The Lancet Neurology* 9.7 (2010): 689-701.
165. Shi, Yulu, and Joanna M. Wardlaw. "Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease." *Stroke and vascular neurology* 1.3 (2016).
166. Fisher, C. Miller. "Lacunar strokes and infarcts: a review." *Neurology* 32.8 (1982): 871-871.
167. Blanco-Rojas, Lorena, et al. "Cognitive profile in patients with a first-ever lacunar infarct with and without silent lacunes: a comparative study." *BMC neurology* 13.1 (2013): 1-7.
168. van Sloten, Thomas T., et al. "Cerebral small vessel disease and association with higher incidence of depressive symptoms in a general elderly population: the AGES-Reykjavik Study." *American Journal of Psychiatry* 172.6 (2015): 570-578.
169. Bath, Philip M., and Joanna M. Wardlaw. "Pharmacological treatment and prevention of cerebral small vessel disease: a review of potential interventions." *International Journal of Stroke* 10.4 (2015): 469-478.
170. Wardlaw, Joanna M., et al. "Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration." *The Lancet Neurology* 12.8 (2013): 822-838.
171. Kaffashian, Sara, et al. "Differential effect of white-matter lesions and covert brain infarcts on the risk of ischemic stroke and intracerebral hemorrhage." *Stroke* 47.7 (2016): 1923-1925.
172. Gutierrez, J., et al. "Perivascular spaces are associated with atherosclerosis: an insight from the Northern Manhattan Study." *American Journal of Neuroradiology* 34.9 (2013): 1711-1716.

173. Hurford, Robert, et al. "MRI-visible perivascular spaces: relationship to cognition and small vessel disease MRI markers in ischaemic stroke and TIA." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 85.5 (2014): 522-525.
174. Lau, Kui-Kai, et al. "Clinical correlates, ethnic differences, and prognostic implications of perivascular spaces in transient ischemic attack and ischemic stroke." *Stroke* 48.6 (2017): 1470-1477.
175. Charidimou, Andreas, et al. "Brain microbleeds, anticoagulation, and hemorrhage risk: meta-analysis in stroke patients with AF." *Neurology* 89.23 (2017): 2317-2326.
176. Vernooij, M. W., et al. "Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study." *Neurology* 70.14 (2008): 1208-1214.
177. Andersen, Søren Due, et al. "Multiple silent lacunes are associated with recurrent ischemic stroke." *Cerebrovascular Diseases* 42.1-2 (2016): 73-80.
178. Benavente, O. R., et al. "for the SPS3 investigators." *Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. N Engl J Med* 367 (2012): 817-825.
179. Shi, Yulu, and Joanna M. Wardlaw. "Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease." *Stroke and vascular neurology* 1.3 (2016).
180. Rim, Tyler Hyungtaek, et al. "Retinal artery occlusion and the risk of stroke development: twelve-year nationwide cohort study." *Stroke* 47.2 (2016): 376-382.
181. Demchuk, Andrew M., Bijoy K. Menon, and Mayank Goyal. "Comparing vessel imaging: noncontrast computed tomography/computed tomographic angiography should be the new minimum standard in acute disabling stroke." *Stroke* 47.1 (2016): 273-281.
182. Weimar, Christian, et al. "Recurrent stroke after cervical artery dissection." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 81.8 (2010): 869-873.
183. Slovut, David P., and Jeffrey W. Olin. "Fibromuscular dysplasia." *New England Journal of Medicine* 350.18 (2004): 1862-1871.
184. Bonduel, Mariana, et al. "Prothrombotic disorders in children with moyamoya syndrome." *Stroke* 32.8 (2001): 1786-1792.
185. Salvarani, Carlo, Robert D. Brown Jr, and Gene G. Hunder. "Adult primary central nervous system vasculitis." *The Lancet* 380.9843 (2012): 767-777.
186. Ferro, José M. "Vasculitis of the central nervous system." *Journal of neurology* 245.12 (1998): 766-776.
187. Coull BM, Skaff PT. Disorders of coagulation. In: Bogousslavsky J, Caplan L, eds. Uncommon Causes of Stroke. Cambridge: Cambridge University Press; 2001. p.86-95.
188. Berman, Horacio, et al. "Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab." *Autoimmunity Reviews* 12.11 (2013): 1085-1090.
189. Adams, Robert J. "Stroke prevention and treatment in sickle cell disease." *Archives of neurology* 58.4 (2001): 565-568.
190. Rolfs, Arndt, et al. "Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study." *The Lancet* 366.9499 (2005): 1794-1796.
191. Hirano, Michio, and Steven G. Pavlakis. "Topical review: mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes (MELAS): current concepts." *Journal of child neurology* 9.1 (1994): 4-13.
192. Kelly, P. J., et al. "Stroke in young patients with hyperhomocysteinemia due to cystathionine beta-synthase deficiency." *Neurology* 60.2 (2003): 275-279.
193. Hart, Robert G., et al. "Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct." *The Lancet Neurology* 13.4 (2014): 429-438.

194. Yaghi, Shadi, et al. "Cryptogenic stroke: research and practice." *Circulation research* 120.3 (2017): 527-540.
195. Sorensen, A. Gregory, and Hakan Ay. "Transient ischemic attack: definition, diagnosis, and risk stratification." *Neuroimaging Clinics* 21.2 (2011): 303-313.
196. Easton, J. D., et al. "AHA/ASA scientific statement definition and evaluation of transient ischemic attack." *Stroke* 40.6 (2009): 2276-2293.
197. Nadarajan V, Perry RJ, Werning DJ. Transient ischemic attack: mimics and chameleons. Pract Neurol 2014;14:21-3.
198. Siket, Matthew S., and Jonathan Edlow. "Transient ischemic attack: an evidence-based update." *Emerg Med Pract* 15.1 (2013): 1-26.
199. Ay, Hakan, et al. "Transient ischemic attack with infarction: a unique syndrome?." *International Congress Series*. Vol. 1290. Elsevier, 2006.
200. Arsava, E. M., et al. "Severity of leukoaraiosis determines clinical phenotype after brain infarction." *Neurology* 77.1 (2011): 55-61.
201. Johnston, S. Claiborne, et al. "Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA." *Jama* 284.22 (2000): 2901-2906.
202. Coutts, Shelagh B., et al. "Triaging transient ischemic attack and minor stroke patients using acute magnetic resonance imaging." *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 57.6 (2005): 848-854.
203. Amarenco, Pierre, et al. "One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke." *New England Journal of Medicine* 374.16 (2016): 1533-1542.
204. Bhatt, Archit, and Vishal Jani. "The ABCD and ABCD2 scores and the risk of stroke following a TIA: a narrative review." *International Scholarly Research Notices* 2011 (2011).
205. Kiyohara, Takuya, et al. "ABCD3 and ABCD3-I scores are superior to ABCD2 score in the prediction of short-and long-term risks of stroke after transient ischemic attack." *Stroke* 45.2 (2014): 418-425.
206. Gomez, Camilo R., Michael J. Schneck, and Jose Biller. "Recent advances in the management of transient ischemic attacks." *F1000Research* 6 (2017).
207. Kennedy, James, et al. "Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial." *The Lancet Neurology* 6.11 (2007): 961-969.
208. Kernan, Walter N., et al. "Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association." *Stroke* 45.7 (2014): 2160-2236.
209. Kernan, Walter N., et al. "Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack." *N engl J med* 374 (2016): 1321-1331.
210. Clish, Clary B. "Metabolomics: an emerging but powerful tool for precision medicine." *Molecular Case Studies* 1.1 (2015): a000588.
211. Kuehnbaum, Naomi L., and Philip Britz-McKibbin. "New advances in separation science for metabolomics: resolving chemical diversity in a post-genomic era." *Chemical reviews* 113.4 (2013): 2437-2468.
212. Giardina, Giorgia, et al. "Numerical analysis of a masonry façade subject to tunnelling-induced settlements." *Engineering structures* 54 (2013): 234-247.
213. Fiehn, Oliver, et al. "The metabolomics standards initiative (MSI)." *Metabolomics* 3.3 (2007): 175-178.

214. Sumner, Lloyd W., et al. "Proposed minimum reporting standards for chemical analysis." *Metabolomics* 3.3 (2007): 211-221.
215. Wishart, David S., et al. "HMDB 3.0—the human metabolome database in 2013." *Nucleic acids research* 41.D1 (2012): D801-D807.
216. Gerszten, R. E.,& Wang, T. J. (2008). The search for new cardiovascular biomarkers. Nature, 451(7181), 949-952.
217. Mayers, Jared R., et al. "Elevation of circulating branched-chain amino acids is an early event in human pancreatic adenocarcinoma development." *Nature medicine* 20.10 (2014): 1193-1198
218. Newgard, Christopher B., et al. "A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance." *Cell metabolism* 9.4 (2009): 311-326.
219. German, J. Bruce, Bruce D. Hammock, and Steven M. Watkins. "Metabolomics: building on a century of biochemistry to guide human health." *Metabolomics* 1.1 (2005): 3-9.
220. Dettmer, Katja, and Bruce D. Hammock. "Metabolomics--a new exciting field within the" omics" sciences." *Environmental health perspectives* 112.7 (2004): A396-A397.
221. Johnson, Caroline H., Julijana Ivanisevic, and Gary Siuzdak. "Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms." *Nature reviews Molecular cell biology* 17.7 (2016): 451-459.
222. Alonso, Arnald, Sara Marsal, and Antonio Julià. "Analytical methods in untargeted metabolomics: state of the art in 2015." *Frontiers in bioengineering and biotechnology* 3 (2015): 23.
223. Kim, Suk Jae, Gyeong Joon Moon, and Oh Young Bang. "Biomarkers for stroke." *Journal of stroke* 15.1 (2013): 27.
224. Goulart, Vânia AM, et al. "Amino acid biosignature in plasma among ischemic stroke subtypes." *BioMed research international* 2019 (2019).
225. Gibney, Michael J., et al. "Metabolomics in human nutrition: opportunities and challenges–." *The American journal of clinical nutrition* 82.3 (2005): 497-503.
226. Shin, Tae Hwan, et al. "Integration of metabolomics and transcriptomics in nanotoxicity studies." *BMB reports* 51.1 (2018): 14.
227. Shin, Tae Hwan, et al. "Silica-coated magnetic nanoparticles induce glucose metabolic dysfunction in vitro via the generation of reactive oxygen species." *Archives of toxicology* 93.5 (2019): 1201-1212.
228. Iso, Hiroyasu, et al. "Linoleic acid, other fatty acids, and the risk of stroke." *Stroke* 33.8 (2002): 2086-2093.
229. Paik, Man Jeong, et al. "The free fatty acid metabolome in cerebral ischemia following human mesenchymal stem cell transplantation in rats." *Clinica Chimica Acta* 402.1-2 (2009): 25-30.
230. Jung, Jee Youn, et al. "1H-NMR-based metabolomics study of cerebral infarction." *Stroke* 42.5 (2011): 1282-1288.
231. Schulz, Mette K., et al. "Cerebral microdialysis monitoring: determination of normal and ischemic cerebral metabolisms in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage." *Journal of neurosurgery* 93.5 (2000): 808-814.
232. Nikulin, Vladimir V., Jozef Sofka, and Rahul M. Khandekar. "Effect of the sampling rate of the tracking system on free-space laser communications." *Optical Engineering* 47.3 (2008): 036003.

233. Liu, Kun, et al. "Dynamic regional changes of extracellular ascorbic acid during global cerebral ischemia: Studied with in vivo microdialysis coupled with on-line electrochemical detection." *Brain Research* 1253 (2009): 161-168.
234. Fan, Teresa W-M., Richard M. Higashi, and Andrew N. Lane. "Integrating metabolomics and transcriptomics for probing SE anticancer mechanisms." *Drug Metabolism Reviews* 38.4 (2006): 707-732.
235. Au, Anthony, Kian-Kai Cheng, and Loo Keat Wei. "Metabolomics, lipidomics and pharmacometabolomics of human hypertension." *Hypertension: from basic research to clinical practice* (2016): 599-613.
236. Au, Anthony. "Metabolomics and lipidomics of ischemic stroke." *Advances in clinical chemistry* 85 (2018): 31-69.
237. Xia, Jianguo, and David S. Wishart. "MetPA: a web-based metabolomics tool for pathway analysis and visualization." *Bioinformatics* 26.18 (2010): 2342-2344.
238. Kuo, Tien-Chueh, Tze-Feng Tian, and Yufeng Jane Tseng. "3Omics: a web-based systems biology tool for analysis, integration and visualization of human transcriptomic, proteomic and metabolomic data." *BMC systems biology* 7.1 (2013): 1-15.
239. Cavill, Rachel, et al. "Consensus-phenotype integration of transcriptomic and metabolomic data implies a role for metabolism in the chemosensitivity of tumour cells." *PLoS computational biology* 7.3 (2011): e1001113.
240. Lê Cao, Kim-Anh, Ignacio González, and Sébastien Déjean. "integrOmics: an R package to unravel relationships between two omics datasets." *Bioinformatics* 25.21 (2009): 2855-2856.
241. Karnovsky, Alla, et al. "Metscape 2 bioinformatics tool for the analysis and visualization of metabolomics and gene expression data." *Bioinformatics* 28.3 (2012): 373-380.
242. García-Alcalde, Fernando, et al. "Paintomics: a web based tool for the joint visualization of transcriptomics and metabolomics data." *Bioinformatics* 27.1 (2011): 137-139.
243. Kutmon, Martina, et al. "PathVisio 3: an extendable pathway analysis toolbox." *PLoS computational biology* 11.2 (2015): e1004085.
244. Krämer, Andreas, et al. "Causal analysis approaches in ingenuity pathway analysis." *Bioinformatics* 30.4 (2014): 523-530.
245. Shin, Tae Hwan, et al. "Restoration of polyamine metabolic patterns in in vivo and in vitro model of ischemic stroke following human mesenchymal stem cell treatment." *Stem cells international* 2016 (2016).
246. Rink, Cameron, and Savita Khanna. "Significance of brain tissue oxygenation and the arachidonic acid cascade in stroke." *Antioxidants & redox signaling* 14.10 (2011): 1889-1903.
247. Schurr, Avital. "Lactate, glucose and energy metabolism in the ischemic brain." *International journal of molecular medicine* 10.2 (2002): 131-136.
248. Sahni, Prateek V., et al. "Krebs cycle metabolites and preferential succinate oxidation following neonatal hypoxic-ischemic brain injury in mice." *Pediatric research* 83.2 (2018): 491-497.
249. Imahori, Taichiro, et al. "Combined metabolic and transcriptional profiling identifies pentose phosphate pathway activation by HSP27 phosphorylation during cerebral ischemia." *Neuroscience* 349 (2017): 1-16.
250. Kimberly, W. Taylor, et al. "Metabolite profiling identifies a branched chain amino acid signature in acute cardioembolic stroke." *Stroke* 44.5 (2013): 1389-1395.

251. Liu, Peifang, et al. "Discovery of metabolite biomarkers for acute ischemic stroke progression." *Journal of proteome research* 16.2 (2017): 773-779.
252. Rothman, Steven M., and John W. Olney. "Glutamate and the pathophysiology of hypoxic–ischemic brain damage." *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 19.2 (1986): 105-111.
253. Dhami, K. S., et al. "Fluoxetine and citalopram decrease microglial release of glutamate and D-serine to promote cortical neuronal viability following ischemic insult." *Molecular and Cellular Neuroscience* 56 (2013): 365-374.
254. Parsons, Chris G., Albrecht Stöffler, and Wojciech Danysz. "Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system-too little activation is bad, too much is even worse." *Neuropharmacology* 53.6 (2007): 699-723.
255. Budd, Samantha L., and David G. Nicholls. "Mitochondria, calcium regulation, and acute glutamate excitotoxicity in cultured cerebellar granule cells." *Journal of neurochemistry* 67.6 (1996): 2282-2291..
256. Zündorf, Gregor, and Georg Reiser. "Calcium dysregulation and homeostasis of neural calcium in the molecular mechanisms of neurodegenerative diseases provide multiple targets for neuroprotection." *Antioxidants & redox signaling* 14.7 (2011): 1275-1288.
257. Gleichmann, Marc, and Mark P. Mattson. "Neuronal calcium homeostasis and dysregulation." *Antioxidants & redox signaling* 14.7 (2011): 1261-1273.
258. Leist, Marcel, and Pierluigi Nicotera. "Apoptosis, excitotoxicity, and neuropathology." *Experimental cell research* 239.2 (1998): 183-201.
259. Lee, Yeseung, et al. "A metabolomic study on high-risk stroke patients determines low levels of serum lysine metabolites: a retrospective cohort study." *Molecular BioSystems* 13.6 (2017): 1109-1120.
260. Wang, Dian, et al. "GC–MS-based metabolomics identifies an amino acid signature of acute ischemic stroke." *Neuroscience Letters* 642 (2017): 7-13.
261. Huang, Yu, et al. "Metabolomics analysis on patients with ischemic stroke based on ultra-performance liquid chromatography with quadrupole-time-of-flight mass spectrometry." *Int. J. Clin. Exp. Med* 10.7 (2017): 10277-10286.
262. Shirley, Rachel, Emily NJ Ord, and Lorraine M. Work. "Oxidative stress and the use of antioxidants in stroke." *Antioxidants* 3.3 (2014): 472-501.
263. Liu, Shimin, et al. "Interstitial pO2 in ischemic penumbra and core are differentially affected following transient focal cerebral ischemia in rats." *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 24.3 (2004): 343-349.
264. Guasch-Ferré, Marta, et al. "Plasma acylcarnitines and risk of cardiovascular disease: effect of Mediterranean diet interventions." *The American journal of clinical nutrition* 103.6 (2016): 1408-1416.
265. Liu, Min, et al. "Potential of serum metabolites for diagnosing post-stroke cognitive impairment." *Molecular BioSystems* 11.12 (2015): 3287-3296.
266. Sidorov, Evgeny, Dharambir K. Sanghera, and Jairam KP Vanamala. "Biomarker for ischemic stroke using metabolome: a clinician perspective." *Journal of stroke* 21.1 (2019): 31.
267. Ding, Xinghua, et al. "A metabonomic investigation on the biochemical perturbation in post-stroke patients with depressive disorder (PSD)." *Metabolic brain disease* 31.2 (2016): 279-287.

268. Zhenyukh, Olha, et al. "mononuclear cells via mTORC1 activation, Free Radical Biology and Medicine." (2017).
269. Fernstrom, John D. "Branched-chain amino acids and brain function." *The Journal of nutrition* 135.6 (2005): 1539S-1546S.
270. Ruiz-Canela, Miguel, et al. "Plasma branched-chain amino acids and incident cardiovascular disease in the PREDIMED trial." *Clinical chemistry* 62.4 (2016): 582-592.
271. Wang, Dong D., et al. "Plasma ceramides, Mediterranean diet, and incident cardiovascular disease in the PREDIMED trial (Prevencion con Dieta Mediterranea)." *Circulation* 135.21 (2017): 2028-2040.
272. Jiang, Zhiting, et al. "A metabonomic approach applied to predict patients with cerebral infarction." *Talanta* 84.2 (2011): 298-304.
273. Grandizoli, Caroline WPS, et al. "Ischemic stroke progress evaluation by 31P NMR-based metabonomic of human serum." *Journal of the Brazilian Chemical Society* 25.6 (2014): 1143-1149.
274. Hu, Zhansheng, et al. "Rapid and sensitive differentiating ischemic and hemorrhagic strokes by dried blood spot based direct injection mass spectrometry metabolomics analysis." *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 30.6 (2016): 823-830.
275. Zheng, Yan, et al. "Metabolites of glutamate metabolism are associated with incident cardiovascular events in the PREDIMED PREvención con DIeta MEDiterránea (PREDIMED) Trial." *Journal of the American Heart Association* 5.9 (2016): e003755.
276. Yang, Li, et al. "Lipidomic analysis of plasma in patients with lacunar infarction using normal-phase/reversed-phase two-dimensional liquid chromatography–quadrupole time-of-flight mass spectrometry." *Analytical and bioanalytical chemistry* 409.12 (2017): 3211-3222.
277. Shin, Tae Hwan, et al. "Metabolome changes in cerebral ischemia." *Cells* 9.7 (2020): 1630.
278. Zhou, Bin, et al. "LC-MS-based metabolomics." *Molecular BioSystems* 8.2 (2012): 470-481.
279. Fiehn, Oliver. "Metabolomics—the link between genotypes and phenotypes." *Functional genomics* (2002): 155-171.
280. ÇABUK, TENZİLE ZİLHAN. "ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI."
281. Grob, B. "Ionization efficiency of LC-(ESI) MS." *MS & LC-MS/MS determination of beta-oxidation acyl-CoA intermediates in cultured fibroblasts (Master thesis, University of Amsterdam, 2015)* (2015).
282. İbaoğlu, Kadir, and Adem Önal. "Uygulamalı Biyokimya." (2004).
283. Keha, E. E., Küfrevioğlu, Ö. İ., "Biyokimya, 8. Baskı" Aktif Yayınevi, s. 35-36, 54- 55, Ankara, 2011.
284. Kim, Sung Woo, et al. "Functional amino acids and fatty acids for enhancing production performance of sows and piglets." *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 20.2 (2007): 295-306.
285. Wu, Fang-Yang, et al. "Association of DNA-protein crosslinks and breast cancer." *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 501.1-2 (2002): 69-78.
286. Froh, Matthias, Ronald G. Thurman, and Michael D. Wheeler. "Molecular evidence for a glycine-gated chloride channel in macrophages and leukocytes." *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 283.4 (2002): G856-G863.

287. Zhong, Zhi, et al. "L-Glycine: a novel antiinflammatory, immunomodulatory, and cytoprotective agent." *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 6.2 (2003): 229-240.
288. Keha, E. E., and Ö. İ. Küfrevioğlu. "Biyokimya, muhtelif kısımlar." *Şafak yayınevi, Erzurum* (1997).
289. Newsholme, Philip, and Eric A. Newsholme. "Rates of utilization of glucose, glutamine and oleate and formation of end-products by mouse peritoneal macrophages in culture." *Biochemical Journal* 261.1 (1989): 211-218.
290. Wu, Guoyao, et al. "Functional amino acids in the development of the pig placenta." *Molecular Reproduction and Development* 84.9 (2017): 870-882.
291. PHANG, JAMES M. "The regulatory functions of proline and pyrroline-5-carboxylic acid." *Current topics in cellular regulation* 25 (1985): 91-132.
292. Duval, D., Demangel, C., Munierjolain, K., & Miossec, S. Geahel l 1991. Factors controlling cell proliferation and antibody production in mouse hybridoma cells: 1. Influence of the amino acid supply. Biotechnology and Bioengineering, 5, 1-570..
293. Abumrad &Barbul,ReferansAbumrad, Barbul ve Cynober 2004.
294. Ha, Eun-Mi, et al. "A direct role for dual oxidase in Drosophila gut immunity." *Science* 310.5749 (2005): 847-850.
295. Shi, Wenjuan, et al. "Regulation of tetrahydrobiopterin synthesis and bioavailability in endothelial cells." *Cell biochemistry and biophysics* 41.3 (2004): 415-433.
296. Liu, Qiao-Quan, et al. "Molecular marker-assisted selection for improved cooking and eating quality of two elite parents of hybrid rice." *Crop science* 46.6 (2006): 2354-2360.
297. Jones, David R., et al. "The identification of phosphatidylinositol 3, 5-bisphosphate in T-lymphocytes and its regulation by interleukin-2." *Journal of Biological Chemistry* 274.26 (1999): 18407-18413.
298. Pelassy, C., et al. "Inhibition of phosphatidylserine synthesis by phosphatidic acid in the Jurkat T cell line: role of calcium ions released from intracellular stores." *Journal of lipid mediators* 4.2 (1991): 199-209.
299. Newsholme, P., et al. "Glutamine metabolism by lymphocytes, macrophages, and neutrophils: its importance in health and disease." *The Journal of nutritional biochemistry* 10.6 (1999): 316-324.
300. Kwon, Hyukjung, et al. "Developmental changes of amino acids in ovine fetal fluids." *Biology of reproduction* 68.5 (2003): 1813-1820.
301. Franěk, František, and Karolína Šrámková. "Cell suicide in starving hybridoma culture: survival-signal effect of some amino acids." *Cytotechnology* 21.1 (1996): 81-89.
302. Platten, Michael, et al. "Treatment of autoimmune neuroinflammation with a synthetic tryptophan metabolite." *Science* 310.5749 (2005): 850-855.
303. Perianayagam, Mary C., Gregory F. Oxenkrug, and Bertrand L. Jaber. "Immune-modulating effects of melatonin, N-acetylserotonin, and N-acetyldopamine." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1053.1 (2005): 386-393.
304. Melchior, D., Bernard Sève, and Nathalie Le Floc'H. "Chronic lung inflammation affects plasma amino acid concentrations in pigs." *Journal of Animal Science* 82.4 (2004): 1091-1099.
305. Shi, Wenjuan, et al. "Regulation of tetrahydrobiopterin synthesis and bioavailability in endothelial cells." *Cell biochemistry and biophysics* 41.3 (2004): 415-433.
306. Wu, Guoyao, and Cynthia J. Meininger. "Regulation of nitric oxide synthesis by dietary factors." *Annual review of nutrition* 22.1 (2002): 61-86.

307. Kin, Nicholas W., and Virginia M. Sanders. "CD86 stimulation on a B cell activates the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and phospholipase Cγ2/protein kinase Cαβ signaling pathways." *The Journal of Immunology* 176.11 (2006): 6727-6735.
308. Dorshkind, Kenneth, and Nelson D. Horseman. "The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency." *Endocrine Reviews* 21.3 (2000): 292-312.
309. Basu, Sujit, and Partha Sarathi Dasgupta. "Dopamine, a neurotransmitter, influences the immune system." *Journal of neuroimmunology* 102.2 (2000): 113-124.
310. Mohagheghpour, Nahid, et al. "Synthetic melanin suppresses production of proinflammatory cytokines." *Cellular Immunology* 199.1 (2000): 25-36.
311. Grimble, Robert F. "The effects of sulfur amino acid intake on immune function in humans." *The Journal of nutrition* 136.6 (2006): 1660S-1665S.
312. Wu, Guoyao, et al. "Board-invited review: intrauterine growth retardation: implications for the animal sciences." *Journal of animal science* 84.9 (2006): 2316-2337.
313. Flynn, N. E., et al. "The metabolic basis of arginine nutrition and pharmacotherapy." *Biomedicine & Pharmacotherapy* 56.9 (2002): 427-438.
314. Malmezat, Thierry, et al. "Methionine transsulfuration is increased during sepsis in rats." *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism* 279.6 (2000): E1391-E1397.
315. Wu, Guoyao, et al. "Important roles for the arginine family of amino acids in swine nutrition and production." *Livestock science* 112.1-2 (2007): 8-22.
316. Fratelli, Maddalena, et al. "Gene expression profiling reveals a signaling role of glutathione in redox regulation." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102.39 (2005): 13998-14003.
317. Peterson, Jeffrey D., et al. "Glutathione levels in antigen-presenting cells modulate Th1 versus Th2 response patterns." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 95.6 (1998): 3071-3076.
318. Obled, Christiane, Isabelle Papet, and Denis Breuillé. "Metabolic bases of amino acid requirements in acute diseases." *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 5.2 (2002): 189-197.
319. Wright, Charles E., et al. "Taurine: biological update." *Annual review of biochemistry* 55.1 (1986): 427-453.
320. Weiss, Stephen J., et al. "Chlorination of taurine by human neutrophils: evidence for hypochlorous acid generation." *The Journal of clinical investigation* 70.3 (1982): 598-607
321. Chorazy, M., et al. "Taurine chloramine modulates cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells." *Amino acids* 23.4 (2002): 407-413.
322. Wojtecka-Lukasik, E., et al. "Taurine chloramine modifies carrageenin-and casein-induced inflammation in the rat." *Inflammation Research* 53.S1 (2004): S23-S24.
323. Schuller-Levis, Georgia B., et al. "Taurine reduces lung inflammation and fibrosis caused by bleomycin." *Taurine 5*. Springer, Boston, MA, 2003. 395-402.
324. Tidjani-Rahmouni, Nabila, et al. "Synthesis, characterization, electrochemical studies and DFT calculations of amino acids ternary complexes of copper (II) with isonitrosoacetophenone. Biological activities." *Journal of Molecular Structure* 1075 (2014): 254-263.

325. Grosser, Nina, et al. "Antioxidant action of L-alanine: heme oxygenase-1 and ferritin as possible mediators." *Biochemical and biophysical research communications* 314.2 (2004): 351-355.
326. Wang, Dian, et al. "GC–MS-based metabolomics identifies an amino acid signature of acute ischemic stroke." *Neuroscience Letters* 642 (2017): 7-13.
327. Szpetnar, Maria, et al. "The fluctuation of free amino acids in serum during acute ischemic stroke." *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences* 29.4 (2016): 151-154.
328. Kimberly, W. Taylor, et al. "Metabolite profiling identifies a branched chain amino acid signature in acute cardioembolic stroke." *Stroke* 44.5 (2013): 1389-1395.
329. Loubinoux, Isabelle, et al. "Post-stroke depression: mechanisms, translation and therapy." *Journal of cellular and molecular medicine* 16.9 (2012): 1961-1969.
330. Miller, Andrew H. "Mechanisms of cytokine-induced behavioral changes: Psychoneuroimmunology at the translational interface." *Brain, behavior, and immunity* 23.2 (2009): 149-158.
331. Zhu, Chong-Bin, Randy D. Blakely, and William A. Hewlett. "The proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters." *Neuropsychopharmacology* 31.10 (2006): 2121-2131.
332. Wang, Xuan, et al. "Glutamate level detection by magnetic resonance spectroscopy in patients with post-stroke depression." *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 262.1 (2012): 33-38.
333. Masi, Gabriele, and Paola Brovedani. "The hippocampus, neurotrophic factors and depression." *CNS drugs* 25.11 (2011): 913-931.
334. Guo ZY, Tan XY, Zhang XN. Analysis of proton magnetic resonance spectroscopy imaging on hippocampus in patients with post-stroke depression. Shandong Med J. 2014;54:20–4.
335. Schröcksnadel, Katharina, et al. "Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation." *Clinica chimica acta* 364.1-2 (2006): 82-90.
336. Hritcu, Lucian, Monica Clicinschi, and Toshitaka Nabeshima. "Brain serotonin depletion impairs short-term memory, but not long-term memory in rats." *Physiology & behavior* 91.5 (2007): 652-657.
337. Craig, Stuart AS. "Betaine in human nutrition." *The American journal of clinical nutrition* 80.3 (2004): 539-549.
338. Bottiglieri, Teodoro. "Homocysteine and folate metabolism in depression." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 29.7 (2005): 1103-1112.
339. Bhatia, Pankaj, and Nirmal Singh. "Homocysteine excess: delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression." *Fundamental & clinical pharmacology* 29.6 (2015): 522-528.
340. Ying, Zhe, et al. "Dietary omega-3 deficiency from gestation increases spinal cord vulnerability to traumatic brain injury-induced damage." *PloS one* 7.12 (2012): e52998.
341. Mandrekar-Colucci, Shweta, et al. "PPAR agonists as therapeutics for CNS trauma and neurological diseases." *ASN neuro* 5.5 (2013): AN20130030.
342. Li, Hang, et al. "EPA and DHA reduce LPS-induced inflammation responses in HK-2 cells: Evidence for a PPAR-γ–dependent mechanism." *Kidney international* 67.3 (2005): 867-874.
343. Tobe, Edward H. "Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and major depressive disorder." *Neuropsychiatric disease and treatment* 9 (2013): 567.

344. Wu, Shengnan, et al. "Mitochondrial oxidative stress causes mitochondrial fragmentation via differential modulation of mitochondrial fission–fusion proteins." *The FEBS journal* 278.6 (2011): 941-954.
345. Basso, Manuela, and Rajiv R. Ratan. "Transglutaminase is a therapeutic target for oxidative stress, excitotoxicity and stroke: a new epigenetic kid on the CNS block." *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 33.6 (2013): 809-818.
346. Young, Genevieve, and Julie Conquer. "Omega-3 fatty acids and neuropsychiatric disorders." *Reproduction Nutrition Development* 45.1 (2005): 1-28.
347. Ding, Xinghua, et al. "A metabonomic investigation on the biochemical perturbation in post-stroke patients with depressive disorder (PSD)." *Metabolic brain disease* 31.2 (2016): 279-287.
348. Belgardt, Bengt F., and Jens C. Brüning. "CNS leptin and insulin action in the control of energy homeostasis." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1212.1 (2010): 97-113.
349. Wu, Di, et al. "Palmitic acid exerts pro-inflammatory effects on vascular smooth muscle cells by inducing the expression of C-reactive protein, inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor-α." *International journal of molecular medicine* 34.6 (2014): 1706-1712.
350. Huang, Bo, et al. "Posttranslational modifications of NF-κB: another layer of regulation for NF-κB signaling pathway." *Cellular signalling* 22.9 (2010): 1282-1290.
351. Peluso, Gianfranco, et al. "Carnitine: an osmolyte that plays a metabolic role." *Journal of cellular biochemistry* 80.1 (2001): 1-10.
352. Yang, J., et al. "Potential metabolite markers of schizophrenia." *Molecular psychiatry* 18.1 (2013): 67-78.
353. Wang, Man, et al. "Amino acid metabolism, lipid metabolism, and oxidative stress are associated with post-stroke depression: a metabonomics study." *BMC neurology* 20.1 (2020): 1-10.
354. Li, Peng, et al. "Amino acids and immune function." *British Journal of Nutrition* 98.2 (2007): 237-252.
355. Jung, JY, Lee, HS, Kang, DG, Kim, NS, Cha, MH, Bang, OS, ... & Hwang, GS (2011). Serebral enfarktüsün 1H-NMR tabanlı metabolomik çalışması. İnme , 42 (5), 1282-1288.344.
356. Liu, M.; Zhou, K.; Li, H.; Dong, X.; Tan, G.; Çay, Y.; Wang, W.; Bi, X. İnme sonrası bilişsel bozukluğun teşhisi için serum metabolitlerinin potansiyeli. Mol. Biyosist. 2015 , 11 , 3287–3296.
357. Zheng, Yan, et al. "Metabolites of glutamate metabolism are associated with incident cardiovascular events in the PREDIMED PREvención con DIeta MEDiterránea (PREDIMED) Trial." *Journal of the American Heart Association* 5.9 (2016): e003755.
358. Yang, L.; Lv, P.; Ay, W.; Küçük.; Şen, S.; Nie, H.; Shan, Y.; Bai, Y.; Huang, Y.; Liu, H. Normal fazlı/ters fazlı iki boyutlu sıvı kromatografisi-dört kutuplu uçuş süresi kütle spektrometrisi kullanılarak laküner enfarktüslü hastalarda plazmanın lipidomik analizi. Anal. Biyoanal. Kimya 2017 , 409 , 3211–3222.
359. Jie, Z., Xia, H., Zhong, SL, Feng, Q., Li, S., Liang, S., ... & Kristiansen, K. (2017). Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkta bağırsak mikrobiyomu. Doğa iletişimi , 8 (1), 1-12.
360. Liu, P., Li, R., Antonov, AA, Wang, L., Li, W., Hua, Y., ... & Huang, Y. (2017). Akut iskemik inme ilerlemesi için metabolit biyobelirteçlerinin keşfi. Proteom araştırmaları dergisi , 16 (2), 773-779.

361. Wang, D., Kong, J., Wu, J., Wang, X., & Lai, M. (2017). GC–MS tabanlı metabolomikler, akut iskemik inmenin bir amino asit imzasını tanımlar. Sinirbilim Mektupları , 642 , 7-13.
362. Jiang, Zhiting, et al. "A metabonomic approach applied to predict patients with cerebral infarction." *Talanta* 84.2 (2011): 298-304.
363. Watford, M. ve Wu, G. (2018). Protein. Beslenmedeki Gelişmeler , 9 (5), 651-653.
364. Sidorov, Evgeny V., et al. "Global Metabolomic Profiling Reveals Disrupted Lipid and Amino Acid Metabolism Between the Acute and Chronic Stages of Ischemic Stroke." *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 31.4 (2022): 106320.
365. Wang, M., Gui, X., Wu, L., Tian, S., Wang, H., Xie, L., & Wu, W. (2020). Amino asit metabolizması, lipid metabolizması ve oksidatif stres, inme sonrası depresyon ile ilişkilidir: bir metabonomik çalışma. BMC nöroloji , 20 (1), 1-10.
366. Steliga, A., Kowiański, P., Czuba, E., Waśkow, M., Moryś, J., & Lietzau, G. (2020). İskemik İnme Biyobelirteçlerinin Kaynağı Olarak Nörovasküler Ünite—Deneysel Çalışmaların Sınırlamaları ve Klinik Uygulamaya Yönelik Perspektifler. Translasyonel vuruş araştırması , 11 (4), 553-579.
367. Whiteley, W., Tseng, MC ve Sandercock, P. (2008). İskemik inme tanısında kan biyobelirteçleri: sistematik bir derleme. İnme , 39 (10), 2902-2909.
368. Sarrafzadeh, AS, Vajkoczy, P., Bijlenga, P., & Schaller, K. (2014). Nöroyoğun bakımda izleme-yüksek dereceli anevrizmal SAK'da gecikmiş serebral iskemiyi saptamanın zorluğu. Nörolojide Sınırlar , 5 , 134.
369. Sanganalmath, SK, Gopal, P., Parker, JR, Downs, RK, Parker, JC ve Dawn, B. (2017). Dolaşım durması nedeniyle küresel serebral iskemi: hücresel patofizyoloji ve tanı yöntemlerine ilişkin içgörüler. Moleküler ve hücresel biyokimya , 426 (1), 111-127.
370. Murray, NM, Unberath, M., Hager, GD ve Hui, FK (2020). İskemik inmeyi teşhis etmek ve büyük damar tıkanıklıklarını belirlemek için yapay zeka: sistematik bir inceleme. Nörogirişimsel cerrahi dergisi , 12 (2), 156-164.
371. Yew, KS ve Cheng, EM (2015). Akut inme teşhisi. Amerikalı aile hekimi , 91 (8), 528-536.
372. Hasan, TF, Rabinstein, AA, Middlebrooks, EH, Haranhalli, N., Silliman, SL, Meschia, JF ve Tawk, RG (2018, Nisan). Akut iskemik inme tanı ve tedavisi. Mayo Clinic Proceedings'de (Cilt 93, No. 4, s. 523-538) . Elsevier.
373. Whiteley, W., Tseng, MC ve Sandercock, P. (2008). İskemik inme tanısında kan biyobelirteçleri: sistematik bir derleme. İnme , 39 (10), 2902-2909.
374. Hacke, W. (2018). Akut inme tedavisinde görüntüleme tabanlı seçim için yeni bir ŞAFAK. New England Tıp Dergisi , 378 (1), 81-83.
375. Amarenco, P., Bogousslavsky, J., Caplan, LR, Donnan, GA ve Hennerici, MG (2009). İnme alt tiplendirmesine yeni yaklaşım: İnmenin ASCO (fenotipik) sınıflandırması. Serebrovasküler hastalıklar , 27 (5), 502-508.
376. Powers, WJ, Rabinstein, AA, Ackerson, T., Adeoye, OM, Bambakidis, NC, Becker, K., ... & American Heart Association İnme Konseyi. (2019). Akut iskemik inme hastalarının erken tedavisine yönelik kılavuzlar: Akut iskemik inmenin erken yönetimine yönelik 2018 kılavuzlarına yönelik 2019 güncellemesi: Amerikan Kalp Derneği/Amerikan İnme Derneği'nden sağlık uzmanları için bir kılavuz. Vuruş , 50 (12), e344-e418.
377. Gu, H., Gowda, GN ve Raftery, D. (2012). Metabolik profil oluşturma: kanser için daha iyi tanısal testlere doğru mu ilerliyoruz? Geleceğin onkolojisi , 8 (10), 1207-1210.

378. Yanes, O., Tautenhahn, R., Patti, GJ ve Siuzdak, G. (2011). Küresel metabolit profili oluşturma için metabolom kapsamının genişletilmesi. Analitik kimya , 83 (6), 2152-2161.
379. Jiang, X., Andjelkovic, AV, Zhu, L., Yang, T., Bennett, MV, Chen, J., ... & Shi, Y. (2018). İskemik inme sonrası kan-beyin
380. Alexandrova, Margarita L., and Petyo G. Bochev. "Oxidative stress during the chronic phase after stroke." *Free Radical Biology and Medicine* 39.3 (2005): 297-316.
381. Marquardt, L., Ruf, A., Mansmann, U., Winter, R., Buggle, F., Kallenberg, K., & Grau, AJ (2005). Akut iskemik inme sonrası inflamatuar yanıt. Nörolojik Bilimler Dergisi , 236 (1-2), 65-71.
382. Bouatra, Souhaila, et al. "The human urine metabolome." *PloS one* 8.9 (2013): e73076.
383. Johnson, C. H., Ivanisevic, J., & Siuzdak, G. (2016). Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms. *Nature reviews Molecular cell biology*, *17*(7), 451-459
384. Alonso, A., Marsal, S., & Julià, A. (2015). Analytical methods in untargeted metabolomics: state of the art in 2015. Frontiers in bioengineering and biotechnology, 3, 23.
385. Kim, S. J., Moon, G. J., & Bang, O. Y. (2013). Biomarkers for stroke. *Journal of stroke*, *15*(1), 27.
386. Synakiewicz, A., Stanislawska-Sachadyn, A., Sawicka-Zukowska, M., Galezowska, G., Ratajczyk, J., Owczarzak, A., ... & Stachowicz-Stencel, T. (2021). Plasma free amino acid profiling as metabolomic diagnostic and prognostic biomarker in paediatric cancer patients: a follow-up study. *Amino acids*, *53*(1), 133-138.
387. Wong, PT, Qu, K., Chimon, GN, Seah, AB, Chang, HM, Wong, MC, ... & Chen, CP (2006). Yüksek plazma kisti (e) düzeyi, akut inmeli hastalarda kötü klinik sonucu gösterebilir: olası hidrojen sülfür tutulumu. *Nöropatoloji ve Deneysel Nöroloji Dergisi* , *65* (2), 109-115.
388. Rafii, M., Elango, R., House, J. D., Courtney-Martin, G., Darling, P., Fisher, L., & Pencharz, P. B. (2009). Measurement of homocysteine and related metabolites in human plasma and urine by liquid chromatography electrospray tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, *877*(28), 3282-3291.
389. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. (2006). Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *New England Journal of Medicine*, *354*(15), 1567-1577.