



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**NÖROLOJİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN İSKEMİK
İNME OLGULARINDA SERUM GLUTAMİN DÜZEYİNİN VE
OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN İNME ŞİDDETİ İLE
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. KÜBRA KURTOĞLU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

DİYARBAKIR-2024



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**NÖROLOJİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN İSKEMİK
İNME OLGULARINDA SERUM GLUTAMİN DÜZEYİNİN VE
OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN İNME ŞİDDETİ İLE
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. KÜBRA KURTOĞLU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

Prof. Dr. NURİYE METE

(TEZ DANIŞMANI)

DİYARBAKIR-2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin ve tezimin her aşamasında bilgi, yardım ve desteğini esirgemeyen, tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nuriye METE'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince gösterdikleri her türlü destek ve yardım için birbirinden değerli hocalarım Prof. Dr. Abdurrahman KAPLAN, Prof. Dr. Sabri BATUN, Prof. Dr. Birgül IŞIK, Prof. Dr. Leyla ÇOLPAN, Prof. Dr. Levent ERDİNÇ, Prof. Dr. Eşref YEĞİN, Prof. Dr. Gülten TOPRAK, Prof. Dr. İbrahim KAPLAN, Doç. Dr. Aysun EKİNCİ ve Dr. Öğr. Üyesi Revşa Evin CANPOLAT ERKAN' a

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve yardımını esirgemeyen, alanında değerli bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan Prof. Dr. Mehmet Uğur ÇEVİK' e,

Çalışmamın yürütme sürecindeki katkılarından dolayı nöroloji asistanı Arş. Gör. Dr. Muttalip ÖZBEK'e

Anlayış, yardım ve sıcak çalışma ortamı sağlayan araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı' nda görev yapan ismini sayamadığım tüm teknisyen, sekreter ve çalışanlara,

Varlıklarıyla bana her daim güç veren, sevgisini, şefkatini ve desteğini hiçbir koşulda göstermekten çekinmeyen canım annem ve babama, sevgisi ve sonsuz desteği ile hep yanımda olan, en yakın arkadaşşıma, canım ablama,

Tezimin her aşamasında desteği, anlayışı, sabrı ve sevgisi ile yanımda olduğunu hissettiren yol arkadaşım, sevgili eşim Hakan Sercan KURTOĞLU' na

Canımdan çok sevdiğim, bana güç ve yaşam enerjisi veren, kıymetlim, canım kızım Aslıhan'a teşekkür ederim.

Diyarbakır-2024

Dr. Kübra KURTOĞLU

ÖZET

İnme; vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmadan fokal (veya global) serebral disfonksiyonun hızla gelişen klinik belirtileri ile karakterize bir durumdur. İnme risk faktörlerinin bilinmesi ve fizyopatolojisinin iyi anlaşılması, önleyici ve etkin iyileştirici stratejilerin geliştirilmesi için oldukça önemlidir. İskemik inme fizyopatolojisinde oksidatif stresin rolü bilinmektedir. Fakat oksidatif stresin inme şiddetini ne düzeyde etkilediği çok açık değildir. Bu sebeple çalışmamızda iskemik inme hastalarında oksidatif stres parametrelerinden TAS ve TOS düzeylerinin inme şiddeti ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

İnme hastalarında akut stres cevabının bir bileşeni olarak kan dolaşımında glukagon, katekolamin, kortizol gibi hormon seviyeleri yükselir, interlökinler ve akut faz proteinleri artar. Bu stres yanıtı kas ve yağ dokusunun katabolik yıkımına neden olur. Sonuçta artan proteoliz ile kas dokusundan glutamin gibi çeşitli aminoasitler salınır ve ihtiyacı olan diğer dokular tarafından hızla kandan alınır. Sentez hızı artan talebi karşılayamadığı için de kritik hastalarda glutamin eksikliği oluşabilir. Bu nedenle çalışmamızda iskemik inme tanılı hastalarımızda glutamin düzeylerini incelemeyi amaçladık.

Çalışmaya Haziran 2023 ile Kasım.2023 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesi'ne iskemik inme tanısı ile yatırılan 50 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalardan yoğun bakıma kabul sırasında, yatışın 4. ve 10. günlerinde olmak üzere üçer kez kan numunesi toplandı. Numunelerden glutamin, TAS ve TOS düzeyi analizi yapıldı. Her hasta için inme şiddetini belirlemek amacıyla yoğun bakıma kabul sırasında NIHSS skoru hesaplanarak kaydedildi.

Yoğun bakıma kabulde hastaların ortalama glutamin düzeyi 611.0 (± 155.7) $\mu\text{mol/L}$ olup normal aralıktaydı. Ancak hastaların %14'ünde ($n=7$) glutamin düzeyi düşük ($<420 \mu\text{mol/L}$), %2'sinde ($n=1$) ise yüksekti ($> 930 \mu\text{mol/L}$). Kritik hastalarda, hiperkatabolizmanın seyri neticesinde yoğun bakıma kabulden ziyade 4. ve 10. günlerde ölçülen glutamin düzeylerindeki düşüklük oldukça değerlidir. Hastaların %22'sinde ($n=11$) 4. ve/veya 10. günde glutamin seviyesi düşüktü ($<420 \mu\text{mol/L}$). Glutamin seviyesi düşük gelen hastaların %72.7'si ağır inme kategorisindeydi. Cinsiyet ve glutamin düzeyleri arasında anlamlı bir fark tespit edilemedi. Yoğun

bakıma kabul sırasında ve yatışın 10. gününde ölçülen glutamin düzeyi ölen hastalarda, hayatta kalan hastalara göre anlamlı ölçüde daha düşüktü (sırasıyla p değerleri 0.020, 0.004). Glutamin düzeyleri ve NIHSS skorları arasında anlamlı bir ilişki yoktu. TOS düzeyi ortalaması 23.0 (± 17.2) $\mu\text{mol Eq/L}$ olup normal düzeyinin oldukça üzerindedir. TAS düzeyi ortalaması 1.22 (± 0.51) mmol Eq/L olup referans aralığında idi. TAS ve TOS düzeyleri ile NIHSS skoru arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Sonuç olarak bir kısım iskemik inme hastasında glutamin seviyesinin düştüğü görülmüştür. Glutamin seviyesi düşen iskemik inme hastalarının %72.7'sinin ağır inme kategorisinde olduğu saptanmıştır. Bu sebeple, özellikle ağır inme kategorisindeki hastalarda glutamin eksikliği bulunabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca düşük glutamin seviyelerinin mortalite ile anlamlı bir ilişkisinin olduğunun tespit edilmesi nedeniyle, glutamin seviyesi düşük hastalara glutamin takviyesi verilmesinin hayat kurtarıcı olabileceği düşüncesindeyiz. Bu nedenle iskemik inme hastalarında glutamin düzeylerini değerlendirecek daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ek olarak TOS değerlerinin hastalarda yüksek olması iskemik inme hastalarında oksidatif stresin varlığını göstermektedir. TAS ve TOS düzeyleri ile inme şiddeti arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmaması oksidan ve antioksidan düzeylerinin inme şiddetini belirlemede etkili olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: İskemik inme, Glutamin, İnme Şiddeti, Oksidatif Stres, Total Antioksidan Seviyesi (TAS), Total Oksidan Seviyesi (TOS)

ABSTRACT

Stroke is a condition characterized by rapidly developing clinical signs of focal (or global) cerebral dysfunction with no apparent cause other than vascular causes. Knowledge of stroke risk factors and a good understanding of its pathophysiology are crucial for the development of preventive and effective therapeutic strategies. The role of oxidative stress in the pathophysiology of ischemic stroke is known. However, it is not clear to what extent oxidative stress affects stroke severity. Therefore, in our study, we aimed to examine the relationship between TAS and TOS levels, which are oxidative stress parameters, and stroke severity in ischemic stroke patients.

As a component of acute stress response in stroke patients, hormone levels such as glucagon, catecholamine and cortisol increase in the blood circulation, interleukins and acute phase proteins increase. This stress response causes catabolic destruction of muscle and adipose tissue. As a result, various amino acids such as glutamine are released from muscle tissue by increased proteolysis and rapidly taken up from the blood by other tissues in need. Since the rate of synthesis cannot compensate the increased demand, glutamine deficiency may occur in critically ill patients. Therefore, we aimed to examine glutamine levels in patients with ischemic stroke.

The study included 50 patients admitted to the Dicle University Faculty of Medicine, Neurology Intensive Care Unit between June 2023 and November 2023 with a diagnosis of ischemic stroke. Blood samples were collected from all patients three times, on intensive care unit admission and on the 4th and 10th days of hospitalization. Glutamine, TAS and TOS levels were analyzed. To determine the severity of stroke, the NIHSS score was calculated upon admission to the intensive care unit.

On admission to the intensive care unit, the mean glutamine level was 611.0 (± 155.7) $\mu\text{mol/L}$, which was within the normal range. 14% ($n=7$) of patients had deficient ($<420 \mu\text{mol/L}$) and 2% ($n=1$) had supra-normal glutamine levels ($>930 \mu\text{mol/L}$) on admission. As a result of the course of hypercatabolism in critically ill patients, glutamine deficiency on days 4 and 10 of hospitalization rather than admission to the ICU is highly valuable. In 22% of patients ($n=11$), glutamine levels were low ($<420 \mu\text{mol/L}$) on day 4 and/or day 10. 72.7% of the patients with low

glutamine levels were in the severe stroke category. There was no significant difference between gender and glutamine levels. Glutamine levels on admission to intensive care unit and on the 10th day of hospitalization were significantly lower in patients who died than in patients who stayed alive (p values 0.020, 0.004, respectively). There was no significant correlation between glutamine levels and NIHSS scores. The mean TOS level was 23.0 (± 17.2) $\mu\text{mol Eq/L}$, which was well above the normal level. The mean TAS level was 1.22 (± 0.51) mmol Eq/L , which was in the normal range. There was no significant correlation between TAS and TOS levels and NIHSS score.

As a result, it was observed that some ischemic stroke patients had glutamine deficiency. It was found that 72.7% of ischemic stroke patients with low glutamine levels were in the severe stroke category. Therefore, it should be kept in mind that glutamine deficiency may be present especially in patients in the severe stroke category. In addition, since low glutamine levels have been found to be significantly associated with mortality, we believe that giving glutamine supplements to patients with low glutamine levels may be life-saving. Therefore, larger scale studies are needed to evaluate glutamine levels in ischemic stroke patients. In addition, high TOS levels in patients indicate the presence of oxidative stress in ischemic stroke patients. The lack of a significant relationship between TAS and TOS levels and stroke severity suggests that oxidant and antioxidant levels are not effective in determining stroke severity.

Keywords: Ischemic stroke, Glutamine, Stroke Severity, Oxidative Stress, Total Antioxidant Status (TAS), Total Oxidant Status (TOS)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. İnme.....	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Risk faktörleri	6
2.1.4. İnme sınıflaması.....	9
2.2. Serebral Kan Akımı ve Otoregülasyon.....	11
2.3. İskemik İnme Patofizyolojisi ve İskeminin Hücresel Düzeyde Etkileri	11
2.4. İskemik İnmede Prognoz.....	15
2.5. Oksidatif Stres, Serbest Radikaller ve Antioksidanlar	19
2.6. İskemik İnme ile Oksidatif Stres İlişkisi	20
2.7. Total Oksidan Seviyesi (TOS) ve Total Antioksidan Seviyesi (TAS).....	21
2.8. Glutamin.....	22
2.8.1. Glutaminin fonksiyonları.....	24
2.8.2. Kritik hastalıklarda glutamin metabolizması	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Denek Seçimi	31
3.2. Kan Alım Prosedürü	32
3.3. Glutamin Analizi	32
3.4. Total Antioksidan Seviyesi (TAS) Ölçümü	33
3.5. Total Oksidan Seviyesi (TOS) Ölçümü.....	33
3.6. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR.....	35

4.1. Temel Özelliklerin Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi.....	37
4.2. Glutamin Analizi Sonuçları.....	39
4.3. TAS ve TOS Düzeyleri	45
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
7. KAYNAKLAR	59



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABTS: 2,2-azinobis (3-etilbenzothiazollin-6-sulfonik asit)

AMPA: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropiyonik asit

DALY: Disability Adjusted Life Years

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

GDH: Glutamat Dehidrojenaz

GİA (TİA): Geçici iskemik atak

GLS: Glutaminaz

GS: Glutamin Sentetaz

GSH: Glutasyon

MDA: Malondialdehit

mRS: Modifiye Rankin Skalası

NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat

NIHSS: Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası

NMDA: N-metil-D-aspartat

NO: Nitrik Oksit

OEF: Oksijen Ekstraksiyon Fraksiyonu

OSİ: Oksidatif Stres İndeksi

RNS: Reaktif Nitrojen Türleri

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

SKA: Serebral Kan Akımı

SPB: Serebral Perfüzyon Basıncı

TAS: Total Oksidan Seviyesi

TCA: Trisiklik Asit Döngüsü

TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

TOS: Total Oksidan Seviyesi

tPA: Doku Plazminojen Aktivatörü

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: İskemik inme oluşumu	5
Şekil 2: İskemik inmede hücresel ölüm mekanizmaları	15
Şekil 3: Glutamin sentezi ve hidrolizi	23
Şekil 4: Glutaminin enerji metabolizmasına katılma yolları	25
Şekil 5: Sağlıkta ve katabolik/hiperkatabolik durumlarda dokular arası glutamin üretimi ve kullanımı.	29
Şekil 6: Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı	35
Şekil 7: İskemik inme etiyolojik alt gruplarının yüzdesel verileri	36
Şekil 8: 4. ve/veya 10. Günde Glutamin Seviyesi 420 µmol/L'nin Altına Düşen Hastalarda Gün Bazında Glutamin Düzeyleri.....	39

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: İnme Risk Faktörleri	7
Tablo 2: TOAST Sınıflaması	10
Tablo 3: İnme Prognozunu Etkileyen Faktörler	16
Tablo 4: Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası (NIHSS).....	17
Tablo 5: Modifiye Rankin Skalası	19
Tablo 6: Hastalara Uygulanan Tedavi Yöntemleri	36
Tablo 7: Kadınlar ve Erkekler Arasında Temel Özellikler Açısından Farklılıklar ...	37
Tablo 8: Tüm Hastaların Günlere Göre Glutamin Düzeyi Ortalamaları.....	39
Tablo 9: Tüm Hastalarda Günlere Arası Glutamin Düzeyi Değişimleri	40
Tablo 10: Cinsiyetlere Göre Gün Bazında Glutamin Düzeyleri ve Günlere Arası Değişim Miktarları	41
Tablo 11: İşlem Yapılan (tPA veya Endovasküler Tedavi) ve Yapılmayan Hastalarda Glutamin Düzeyleri	42
Tablo 12: İnme Şiddeti ve Glutamin Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	44
Tablo 13: Glutamin Düzeyleri ve Mortalite Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	45
Tablo 14: Oksidatif Stres Parametrelerinin NIHSS ve Mortalite ile İlişkisi.....	46
Tablo 15: Oksidatif Stres Parametreleri ve NIHSS Arasındaki Korelasyon İlişkisi.	46

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımlamasına göre inme; vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmadan fokal (veya global) serebral disfonksiyonun hızla gelişen klinik belirtileri ile karakterize bir durumdur. Semptomlar 24 saatten uzun sürebildiği gibi ölümle de sonuçlanabilir [1]. İnme, dünya çapında ikinci sıradaki ölüm nedeni ve üçüncü sıradaki sakatlık nedenidir [2]. Mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek olan, bu nedenle ciddi ekonomik ve sosyal sonuçları olan bir halk sağlığı sorunudur. İnme, patolojisine göre iskemik inme ve hemorajik inme olmak üzere iki gruba ayrılır. Tüm inmelerin %87'sini iskemik inmeler, %13'ünü ise hemorajik inmeler oluşturmaktadır [3].

İnme risk faktörlerinin bilinmesi ve fizyopatolojisinin iyi anlaşılması, önleyici ve etkin iyileştirici stratejilerin geliştirilmesi için oldukça önemlidir. İskemik inme fizyopatolojisinde oksidatif stresin rolü bilinmektedir. Biyolojik sistemlerde elektron alıcı moleküller serbest oksijen radikalleri olarak bilinirler [4]. Serbest radikallerin aktif oksijen türevlerine oksidanlar denir. Oksidanlar hücre zarlarını, DNA, RNA gibi genetik materyalleri ve çeşitli enzimatik olayları da etkileyerek hücre hasarına neden olur. Serebral iskemi/reperfüzyon sırasında önemli miktarda serbest oksijen radikali açığa çıkar, antioksidan savunmanın yetersiz kalması oksidatif strese ve sonucunda da nöronal hasara neden olur [5]. Çalışmamızda iskemik inme olgularında oksidatif stres parametrelerinden total oksidan seviyesi (TOS) ve total antioksidan seviyesini (TAS) çalışılacaktır. Amacımız iskemik inme hastalarında TAS ve TOS düzeylerinin inme şiddeti ile ilişkisini değerlendirmektir.

Glutamin vücutta en bol bulunan aminoasittir ve mevcut serbest amino asit havuzunun %60'ını oluşturur [6, 7]. Plazma konsantrasyonu diğer aminoasitlerin 3-200 katıdır [8]. Vücutta sentez edilebildiğinden normal şartlarda non-esansiyel bir aminoasit olarak bilinmesine karşın kanser [9], sepsis [10, 11], enfeksiyonlar [12, 13], ameliyat [14] ve travma [15] gibi hiperkatabolizma durumlarında pek çok doku ve organ tarafından hızla tüketildiğinden ve/veya yüksek inflamasyon ve oksidatif stres sonucu artan gereksinimler nedeniyle glutamin mevcudiyeti tehlikeye girebilir [15] ve koşullu esansiyel bir aminoasit haline gelebilir[16].

Organizmanın en kritik aminoasitlerinden biridir. Vücutta, amonyağın uzaklaştırılması [17, 18], pH kontrolü, bağırsak bütünlüğünün korunması [19], bağırsak hücreleri için ana besin kaynağı olması [20], antiinflamatuvar, antiapoptotik etkilerinin olması, immün hücreler için en önemli yakıt kaynağı olması ve pek çok immün fonksiyona ortak olması, en önemli antioksidanlardan biri olan glutatyon sentezine katılması [6] gibi çok önemli görevleri vardır. Ayrıca purinler, pirimidinler, amino şekerler dahil olmak üzere makromoleküler sentez için nitrojen atomları verebilir [18]. Glukoz hayati bir metabolit ve pek çok hücre için ana yakıt olmasına rağmen, lenfositler, nötrofiller ve makrofajlar gibi bağışıklık sistemi hücreleri, sepsis, yanık, cerrahi operasyon sonrası ve yetersiz beslenme gibi katabolik koşullar altında glukozu benzer veya ondan daha yüksek oranlarda glutamin kullanır [21]. Glutaminin düşük kan konsantrasyonu bağışıklık hücrelerinin işlevini bozabilir, bu da kötü klinik sonuçlara ve artan ölüm riskine yol açar [22]. Yanıklarda, travma hastalarında, sepsiste, opere edilmiş hastalarda kanıtlanmış bir glutamin eksikliği bulunur ve düşük plazma konsantrasyonları artan mortalite ile ilişkilendirilmiştir [15, 22]. Ve bu hastalara glutamin replasmanı yapılmasının yararlı etkileri pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Kritik hastalarda enfeksiyon oranlarını azalttığı [23, 24], altı aylık mortaliteyi azalttığı [25], yoğun bakım ünitesi/hastanede kalış süresini kısalttığı [26] gösterilmiştir.

İnme hastalarında akut stres cevabının bir bileşeni olarak kan dolaşımında glukagon, katekolamin, kortizol gibi hormon seviyeleri yükselir, interlökinler ve akut faz proteinleri artar. Bu stres yanıtı kas ve yağ dokusunun katabolik yıkımına neden olur. Oluşan proteoliz neticesinde kas dokusundan glutamin gibi çeşitli aminoasitler salınır ve ihtiyacı olan diğer dokular tarafından hızla kandan alınır. Sentez hızı artan talebi karşılayamadığı için de diğer kritik hastalarda olduğu gibi inme hastalarında da glutamin eksikliği oluşabilir. Fakat iskemik inme hastaları için yaptığımız geniş literatür taramasında glutamin düzeyinin ölçüldüğü bir çalışmaya rastlayamadık. Çalışmamız iskemik inme olgularında glutamin düzeyini değerlendiren ilk çalışma olacaktır. Ayrıca glutamin düzeyi ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçlamaktayız. Elde edilecek anlamlı istatistiksel veriler doğrultusunda iskemik inme hastalarında glutamin takviyesi gerekliliğinin kanıtı

dayandırılması konusunda klinisyene yön gösterecek ve bundan sonra bu konuda yapılacak çalışmalara referans olma yönünde olumlu katkılar sağlayacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

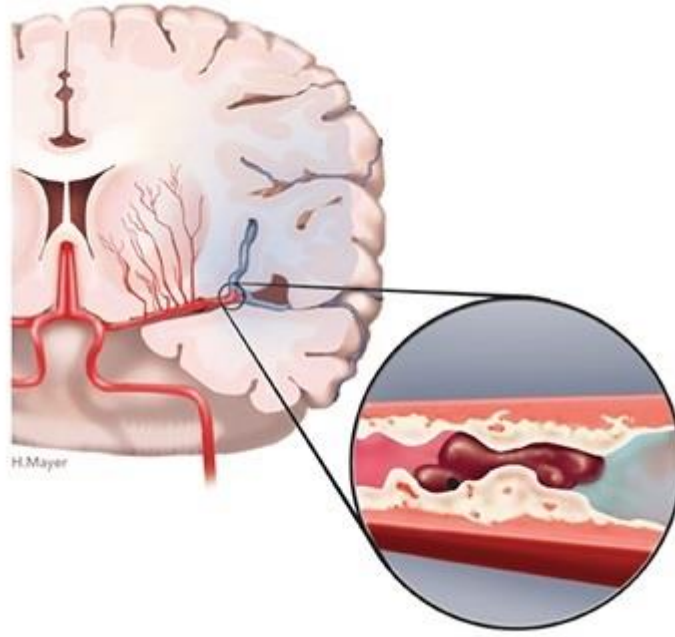
2.1. İnme

2.1.1. Tanım

DSÖ inmeyi vasküler nedenler dışında belirgin bir neden olmaksızın, fokal (bazen global) serebral disfonksiyona yol açan 24 saat veya daha uzun sürebilen ya da ölüme yol açabilen klinik bir durum olarak tanımlar. Nörolojik fonksiyon kaybının 24 saatten uzun sürmesi veya bazen 24 saatten önce ölüme yol açabilmesi ile geçici iskemik ataktan (GİA) ayrılır. GİA, nörogörüntülemeye enfarktüs kanıtı olmadan, fokal beyin, omurilik veya retinal iskemisinin neden olduğu 24 saatten kısa süren geçici bir nörolojik fonksiyon bozukluğu atağı olarak tanımlanır [27].

İnmenin tipik semptomları arasında ani tek taraflı güçsüzlük, uyuşukluk, konuşma ve/veya anlamada zorluk, baş dönmesi, denge kaybı, görme kaybı ve şiddetli baş ağrısı yer alır [28].

İnme en temel düzeyde iskemik ve hemorajik olmak üzere ikiye ayrılır. Tüm inmelerin %13'ünü oluşturan hemorajik inmeler intraserebral ya da subaraknoid kanamaya bağlı oluşurken, çalışmamızın ana konusu olan iskemik inmeler ise çok daha yaygındır ve tüm inmelerin %87'sini oluşturur [3]. İskemik inme beyne giden damarlarda oluşan bir tıkanıklık nedeniyle, ilgili beyin bölgesinin yeterince oksijenlenememesi sonucu oluşur.



Şekil 1: İskemik inme oluşumu [29]

2.1.2. Epidemiyoloji

Serebrovasküler hastalıklar Türkiye’de ve dünyada ölüm ve sakatlığın en sık nedenlerinden biridir. Dünya genelinde inme sebepli ölümlerin sayısı yılda 5.5 milyon iken , DALY (Disability Adjusted Life Years – Sakatlığa Ayarlanmış Yaşam Yılları) kaybı ise 44 milyon yıldır [29]. Son yayınlanan “Küresel Hastalık Yüğü” [Global Burden Of Disease (GBD)] raporuna göre inme, tüm dünyada ölümlerin en sık ikinci nedeni, sakatlığın ise üçüncü en sık nedeni olmaya devam etmektedir [2]. Mutlak vaka sayısı açısından inme yükü son otuz yıl içinde önemli ölçüde artmıştır. İnme nedenli ölümlerde %43 ve DALY oranlarında % 143 düzeyinde artış saptanmıştır. Küresel felç yükünün büyük kısmı (ölümlerin %86’sı ve DALY’nin %89’u) düşük ve düşük-orta gelirli ülkelerdedir.

Küresel düzeyde her yıl 12.2 milyondan fazla yeni inme vakası görülmektedir ve 25 yaş üzeri bireylerde hayatları boyunca inme görülme olasılığı dört kişiden biri olarak açıklanmıştır.

Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2022 yılı verilerine göre dünya ile benzer şekilde ülkemizde de inme kalp hastalıklarından sonra ikinci en sık görülen ölüm nedenidir.

Türkiye'de yılda yaklaşık 125.000 yeni inme vakası meydana gelmektedir. Bunların 81.500'ünün yeni akut iskemik inme (tüm inmelerin %65.1'i), 30.000'inin akut intraserebral kanama (tüm inmelerin %24'ü) ve 14.000'inin yeni akut subaraknoid kanama (tüm inmelerin %10.9'u) olduğu görülmektedir. İnme insidansı 154/100.000, inme prevalansı 1328/100.000 olarak bildirilmiştir. Dünya ile benzer şekilde inme olgularının çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır (Türkiye'de % 54.3 dünyada %53) [30].

Yetişkinlerde engelliliğin en önemli nedeni olduğundan ve nörolojik hastalıklar nedeniyle hastaneye yatışların büyük çoğunluğunu inme olguları oluşturduğundan dolayı, yaşlı nüfusun giderek arttığı ülkemizde inmeyi önleyici ve tedavi edici politikaların geliştirilmesinin ne kadar önemli olduğu açıktır.

2.1.3. Risk faktörleri

İnme için risk faktörleri klasik olarak değiştirilemeyen ve değiştirilebilen risk faktörleri olarak sınıflandırılır ve genellikle kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörleriyle örtüşür. Değiştirilebilir risk faktörleri, inme riskini azaltabilecek müdahaleler için potansiyel hedeflerdir. İnme, hem hemorajik hem de iskemik olayları içeren heterojen bir hastalık olduğundan, risk faktörlerinin farklı inme tipleri için farklı boyutlarda etkileri olabilir [31]. Başlıca risk faktörleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1: İnme Risk Faktörleri

<u>I. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri</u>	<u>II. Değiştirilebilir Risk Faktörleri</u>
a) Yaş b) Etnik köken c) Cinsiyet d) Aile Öyküsü e) Genetik Faktörler	a) Hipertansiyon b) Diabetes Mellitus c) Dislipidemi d) Kalp Hastalıkları e) Asemptomatik Karotis Stenoza f) Sigara g) Orak Hücreli Anemi h) Alkol kullanımı i) Obezite j) Sedanter yaşam tarzı k) Fibrinojen l) Hiperhomosisteinemi

2.1.3.1 Değiştirilemeyen risk faktörleri

Yaş: İnme için değiştirilmeyen en önemli risk faktörüdür. Ve inme riski her on yılda bir iki katına çıkar [32].

Cinsiyet: Erkekler genellikle aynı yaştaki kadınlara göre yaklaşık 1,3 kat daha fazla inme riski taşırlar. Ancak bu risk farkı yaşla birlikte azalma eğilimindedir [33]. 35-44 yaş arası genç kadınlarda ise oral kontraseptif kullanımı ve gebelikle ilişkili olarak inme insidansında artış görülmektedir [32].

Etnik köken: Siyahilerde beyazlara göre daha yüksek bir inme insidansı vardır [34]. Ancak bu farklılığın bir kısmı değiştirilebilir risk faktörlerinin yönetimindeki eşitsizliklere dayanıyor olabilir.

Aile öyküsü: Ailede inme öyküsünün olması riski artırmaktadır. Bazı genetik faktörler, benzer beslenme ve yaşam tarzı etkilidir.

2.1.3.2 Değiştirilebilir risk faktörleri

Hipertansiyon: Tüm inme tipleri için en önemli risk faktörüdür. İnme riski hem sistolik hem de diastolik kan basıncı artışı ile artar. Arteriyel hipertansiyon ateroskleroz sürecini ve kardiyovasküler hastalık gelişimini hızlandırarak inme insidansında artışa yol açar. Sistolik kan basıncında 10-12 mmHg, diastolik kan basıncında 5-6 mmHg düşüş yaratabilecek bir antihipertansif tedavinin inme insidansında %38'lik bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir [35].

Diabetes mellitus: İskemik inme riskini 1.8-5 kat artırır [36]. Kan glukoz düzeyi normal aralıkta olan bireylere göre, bozulmuş açlık glukozu (açlık kan şekeri: 100-125 mg/dl) olanlarda iskemik inme riskinin iki kat ve diyabet tanılı hastalarda ise üç kat arttığı gösterilmiştir [37].

Sigara: Özellikle iskemik inme için bağımsız bir risk faktörüdür. Ve riski yaklaşık iki kat artırır [38]. Sigara kullanımının kısa vadede trombüs oluşumuna sebep olması, uzun vadede ise ateroskleroz gelişim sürecini hızlandırması nedeniyle inme riskini artırdığı düşünülmektedir [39].

Hiperlipidemi: Yapılan pek çok çalışmayla gösterildiği gibi total kolesterol ve LDL kolesterolün yüksek seviyeleri iskemik inme riski ile ilişkilidir. Ateroskleroza olan hastalarda statin tedavisinin inme riskini azalttığı görülmüştür.

Kalp hastalıkları: Atriyal fibrilasyon, koroner arter hastalığı, infektif endokardit, kalp yetersizliği, mitral stenoz, yakın zamanda geçirilmiş geniş miyokard infarktüsü gibi çeşitli kardiyak durumlar inme riskinde artışa yol açar. İskemik inmelerin yaklaşık %20'si kardiyak emboliye bağlıdır. Kardiyoembolik inmelerin ise yaklaşık %50'si atriyal fibrilasyon kaynaklıdır [40].

Asemptomatik karotis stenozu: İnternal karotid arterin asemptomatik stenozu iskemik inmenin yaygın bir nedenidir. İskemik inme veya geçici iskemik atakla başvuran hastaların % 15-20'sinde internal karotid arteri en az %50 daraltan bir aterosklerotik lezyon bulunur [41]. Stenozun derecesi ipsilateral inme riski ile doğru orantılıdır [42]. Klinik semptomlar interarteriyel embolizm, tromboz ve hipoperfüzyona bağlı ortaya çıkmaktadır. Asemptomatik hastalara uygulanan karotis arter endarterektomi ile inme riski azalmaktadır [43].

2.1.4. İnme sınıflaması

Serebral infarktlarda etyolojik sınıflama inme tedavisi ve prognoz tayini açısından oldukça önemlidir. İlk sınıflamalar lezyonun patolojisine göre yapılmış ve basitçe tüm inmeler hemorajik ve iskemik olmak üzere iki ana grupta toplanmıştır. İnmelerin yaklaşık %80'i iskemik, %20'si ise hemorajik kaynaklıdır. İskemik inmeler tromboz, emboli ya da sistemik hipoperfüzyona bağlı oluşan beyin iskemisidir. Hemorajik inmeler ise intraserebral kanama (ISK) ve subaraknoid kanama (SAK) olarak sınıflandırılır. Çalışmamızın konusu sebebiyle burada iskemik inmeler ele alınacaktır.

2.1.4.1. İskemik inme sınıflaması

İskemik inmeler için yapılmış çok sayıda sınıflama sistemi mevcut olsa da uzun yıllardan beri en çok kullanılan, klinik bulgularla birlikte etyolojinin ön planda olduğu TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflamasıdır [44].

2.1.4.1.1 TOAST sınıflaması

İnme nedenine göre yapılan bu sınıflandırma beş alt gruptan meydana gelmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: TOAST Sınıflaması

1)	Büyük arter ateroskleroza
2)	Kardiyoembolizm
3)	Küçük arter oklüzyonu
4)	Diğer nedenlere bağlı inme
5)	Nedeni bilinmeyen inme

- 1) Büyük arter ateroskleroza: İskemik inmelerin %50'sine arter aterosklerozunun neden olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda intrakraniyal ya da ekstrakraniyal arterlerde %50'den fazla stenoz ya da oklüzyon olduğuna dair klinik veya radyolojik bulgular vardır.
- 2) Kardiyoembolizm: Tüm iskemik inmelerin %20'sini oluştururlar. Vasküler oklüzyonun nedeni kardiyak kaynaklı embolilerdir.
- 3) Küçük damar oklüzyonu: Tüm iskemik inmelerin %25'ini oluştururlar. Bu hastalarda klasik laküner sendrom bulgularının yanı sıra nöroradyolojik incelemede 1.5 cm'den küçük derin infarktların görülmesi tanı için gereklidir.
- 4) Diğer nedenlere bağlı inme: Bu grupta nadir olarak görülen non-aterosklerotik vaskülopati, hiperkoagülabilité durumu ve çeşitli hematolojik bozukluklardan kaynaklanan inme nedenleri bulunur. Özellikle risk faktörü olmayan genç yaş grubunda görülen iskemik inmelerden sorumlu tutulur [45].
- 5) Nedeni bilinmeyen inme: İskemik inme nedeninin belirlenemediği hastalar bu grupta tanımlanır.

2.2. Serebral Kan Akımı ve Otoregülasyon

Beynin normal metabolizmasını sürdürebilmesi için yeterli miktarda glukoz ve oksijen ihtiva eden ve süreklilik arz eden kan akışına ihtiyacı vardır. Erişkinlerde beyne giden kan akışı 750-900 ml/dk'dır ve bu da kardiyak debinin %15-17'si anlamına gelir. Serebral korteksin ortalama oksijen ihtiyacı 6ml/100gr/dk, glukoz ihtiyacı 4-7 mg/dk'dır [46].

Serebral kan akımı (SKA) 100 gr. beyin dokusu için ifade edilir ve ortalama 50 ml/dk'dır. SKA, nöronları içeren gri cevherde 80 ml/100gr/dk iken, beyaz cevherde 20 ml/100gr/dk'dır. Kan akımının beynin herhangi bir bölgesinde yetersiz kalması durumunda, dokuda reversible ya da irreversible iskemik değişiklikler olur. SKA'nın iskemik dokuda 10 ml/100 gr/dk'nın altına düşmesi durumunda dokuda nekroz meydana gelerek ve irreversible bir fonksiyon kaybı oluşur [47, 48].

Otoregülasyon mekanizması serebral kan akımında kayda değer bir değişiklik olmadan sistemik arteriyel basınçta, dolayısıyla serebral perfüzyon basıncında (SPB) belirli aralıkta dalgalanmaya olanak tanır. SPB'nin 50-170 mmHg arasında seyrettiği durumlarda serebral kan akımının sabit tutulabildiği gösterilmiştir [49, 50].

SPB'nda ani bir düşme sonucunda beyin dokusu kendini otoregülasyon ile korumaya çalışır. İlk aşamada lokal serebral kan hacmi artırılarak (vazodilatasyon ile) SKA sabit tutulmaya çalışılır. SPB düşmeye devam ederse serebral kan hacmi artmasına rağmen SKA azalmaya başlar. Azami vazodilatasyona rağmen SKA düşmeye devam ederse doku metabolizmasının devamı için kandan oksijen ekstraksiyon fraksiyonu (OEF) artırılır. SPB düşüklüğünün devam etmesi halinde metabolik ihtiyaçları karşılanamayan doku ölür ve nihai olarak OEF de düşer [51].

2.3. İskemik İnme Patofizyolojisi ve İskeminin Hücresel Düzeyde Etkileri

Serebral iskemi, beynin bir kısmına kan akışını engelleyen serebral arter tıkanmasından kaynaklanır. Serebral iskemiden sonra hücreler normal metabolizmasını sürdürebilmek için yeterli oksijen ve glukozdan yoksun kalır ve enerjiye bağımlı tüm süreçler sekteye uğrar. Ve sonuçta nöronal yıkımla sonuçlanan patofizyolojik süreç başlar.

İnmenin şiddetini etkilenen beyin bölgesi ve kollateral dolaşımın varlığı belirlemektedir. İskemiden en çok etkilenen ve nekroza giden, dolayısıyla hasarın geri dönüşümsüz olduğu beyin bölgesi çekirdek (core) olarak adlandırılırken, çekirdeğin çevresinde kollateraller sayesinde az da olsa beslenebilen, hasar görmüş ama işlevselliği halen devam eden parankim bölgesi penumbra olarak adlandırılır [52]. Beyin kan akımı tekrar sağlanabildiği takdirde potansiyel olarak kurtarılabilir olduğu öne sürülmektedir [53]. Akut inme tedavisinin amacı perfüzyonu normalleştirmek ve penumbrayı mümkün olduğu kadar erken kurtarmak için biyokimyasal fonksiyon bozukluklarına müdahale etmektir.

Beyin vücut ağırlığının %2'sini oluşturmaya rağmen, kardiyak debinin yaklaşık %20'sini alır, vücuttaki toplam oksijenin de %20'sini kullanır [54]. Aerobik metabolizmaya tam bağımlılık beyin dokusunu iskemiyin etkilerine karşı savunmasız hale getirir. Sebebi ne olursa olsun (tromboz, emboli, sistemik hipoperfüzyon veya venöz tromboz) akut iskemik inmede beyin dokusunun bölgesel perfüzyonunun bozulması birincil olaydır. Bu da hücrel homeostazisi sürdürebilmek için yeterli oksijen ve glukozun temin edilememesine neden olur. Ve eksitotoksisite, asidoz, iyon gradientinin bozulması, oksidatif/nitratif stres, inflamasyon ve apoptozu içeren ve nihai olarak hücre ölümüne yol açan bir süreç başlar [55].

a) Eksitotoksisite ve iyon gradientinin bozulması :

Oksijenizasyonun bozulması ile oksidatif fosforilasyon yoluyla üretilen ATP hücrede azalmaya başlar. Yeterli ATP olmadığı için Na^+/K^+ -ATPaz pompası çalışamaz duruma gelir. Nöronal plazma zarının depolarizasyonu ile birlikte hücre dışı boşluğa K^+ , hücre içine de Na^+ akışı başlar. Na^+ akışını takiben hücreler su alıp hızla şişmeye başlarlar (sitotoksik ödem). ATP azlığı aynı zamanda Ca^{2+} ATPaz pompasını da olumsuz etkileyerek hücre içi kalsiyum seviyelerinin artmasına neden olur. Hücre içinde kalsiyum seviyelerinin yükselmesi kalsiyuma bağımlı çalışan proteazların, lipazların ve nükleazların düzensiz aktivasyonuna yol açar. Enzimatik aktivasyonla bozulan hücrel bileşenlerin yeniden sentezi için yeterli ATP bulunmadığından, bu katabolik enzimler temel hücrel yapıların nekrozuna neden olur.

Membran depolarizasyonu aynı zamanda eksitator bir nörotransmitter olan glutamatın da salınımına neden olur. Sinaptik aralıkta glutamat artışının bir diğer

nedeni normalde presinaptik ve postsinaptik membranda bulunan ve sinaptik boşluktaki glutamatı sitozole taşıyan glutamat transporterlarının sodyuma bağımlı çalışmasıdır. İskemi sırasında sodyumun hücre içinde birikmesi bu transporterın çalışmasını olumsuz etkileyerek sinaptik boşlukta glutamat birikimine neden olur. Sinaptik glutamat konsantrasyonundaki artışın etkisi, N-metil-D-aspartat (NMDA) ve α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit (AMPA) reseptörlerinin aktivasyonudur. Bu reseptörlerin aktivasyonu Ca^{2+} iyonlarının nöronlara akışını kolaylaştırır bu da eksitotoksisteye yol açabilir[56-58]. Bu sırada mitokondriyal kalsiyum seviyelerindeki aşırı artış reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimine neden olur. Bunlar hücre membranına, genetik materyale ve sinir hücrelerindeki yapısal proteinlere hasar vererek hücre ölümüne neden olur.

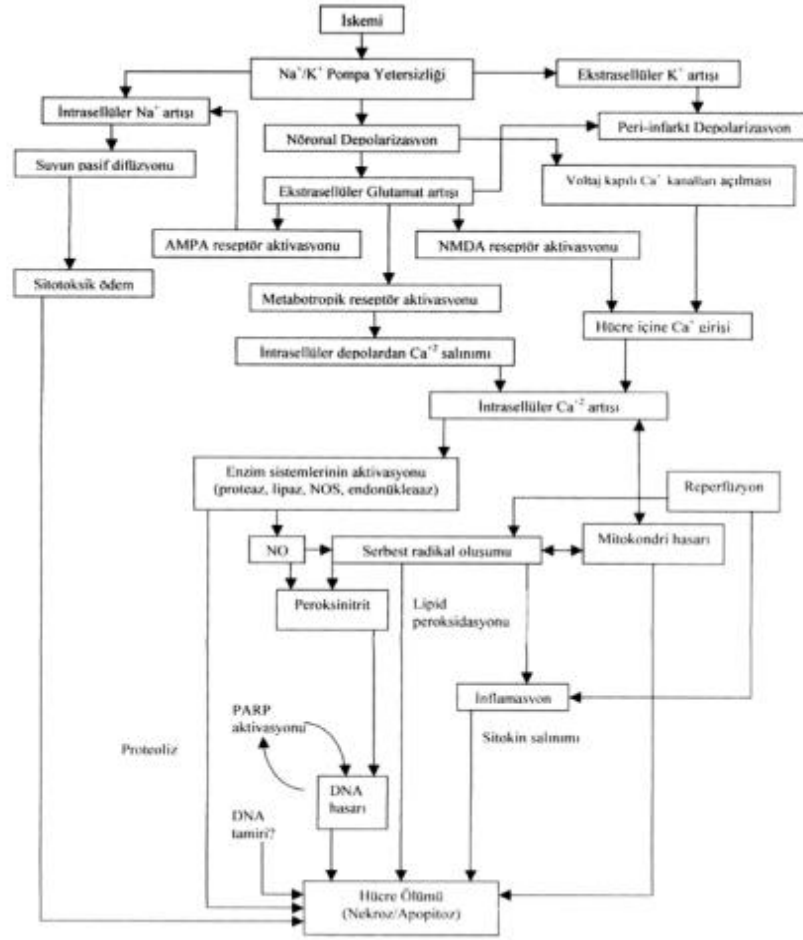
Ayrıca oksijenin azalmasıyla anaerobik metabolizmanın devreye girmesi sonucunda laktik asit oluşumu artar ve asidoz görülmeye başlar.

b) İnflamasyon: İnflamasyon, pek çok serebrovasküler hastalığın özellikle de iskemik inmenin patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Bu yüzden iskemik inme tedavisi açısından her zaman önemsenen bir hedef olmuştur. Beyin iskemisini takiben ROS oluşumu, nekrotik hücrelerin varlığı gibi çeşitli etkenler inflamatuvar yanıtı başlatırlar. Ayrıca aktive olmuş inflamatuvar hücrelerin beyin yaralanmaları sonrası doku 'remodeling'ine katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [59].

c) Apoptoz: İskemik hasar sonrası ROS artışı, DNA hasarı, proteaz enzim aktivasyonu gibi nedenler apoptozu tetiklemektedir. Çekirdek bölgesinde meydana gelen nekrozun tersine, iskemik penumbra da apoptoz (programlanmış hücre ölüm) görülür. İskemiye yanıt olarak sitokrom c'nin dış mitokondri zarından salınması apoptozu başlatmada öncül basamaktır. Sitokrom c, apoptotik proteaz aktive edici faktör 1 ve procaspase 9'a bağlanarak birlikte bir apoptozom oluştururlar. Oluşan bu apoptozom da diğer kaspazları aktive ederek hücrede kaspazlar yoluyla nükleik asit hasarına ve apoptotik hücre ölümüne neden olur. Veya kaspazlardan bağımsız olarak mitokondriden apoptoz indükleyici faktörün salınımının artışıyla da apoptotik ölüm gerçekleşebilir [60].

d) Postiskemik oksidatif / nitratif stres: Oksidatif / nitratif stres, reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) üretiminin antioksidan savunma

sistemlerinin temizleme kapasitesini aştığında ortaya çıkar. Hem ROS hem de RNS'lerin iskemik inme sürecinde doku hasarından sorumlu oldukları pek çok araştırma ile kanıtlanmıştır [61-63]. İskemi sırasında NMDA reseptör aracılı eksitotoksisite, aşırı Ca^{2+} birikimi, mitokondriyal disfonksiyon ve nöronal nitrik oksit sentaz aktivasyonu gibi çeşitli mekanizmalar, serbest radikallerin oluşumuna yol açar. Aşırı ROS üretimi, DNA hasarı, protein yıkımı, lipid peroksidasyonu, hücre içi depolardan Ca^{2+} salınımı ve hücre iskeletinin yapısal hasarına yol açarak doku tahribatına ve hücre ölümüne neden olur. Ayrıca inme sonrası enerji tükenmesine bağlı gelişen laktik asidoz da oksidatif hasara katkıda bulunur. Asidoz, H^+ konsantrasyonlarını artırarak, süperoksit anyonunun hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroperoksil radikale (HO_2) dönüşüm oranını artırarak prooksidan bir etkiye sahiptir [64]. Diğer organlardan farklı olarak beyin, yüksek lipid içeriği ile lipid peroksidasyonuna açık olması, düşük düzeyde bir antioksidan savunma sistemine sahip olması ve oksijene bağımlı metabolizması sebebiyle serbest radikal saldırılarına karşı özellikle savunmasızdır [65].



Şekil 2: İskemik inmede hücresel ölüm mekanizmaları [66]

Kısaltmalar: NO: Nitrik Oksit, NOS: Nitrik oksit sentetaz, NMDA: N-Metil-D-Aspartat, AMPA: Alfa amino-3-hidroksi-5-metil-4 izoksazol-propionik asit, PARP: Poli-ADP-riboz-polimeraz.

2.4. İskemik İnmede Prognoz

Bugüne kadar yapılmış prognostik çalışmalar arasında hastaların yaşı, inme şiddeti, etnik köken farklılığı, hastaneye geliş zamanında farklılık, hasta sayılarında ve tedavilerindeki farklılıklardan kaynaklanan değişiklikler vardır. Dolayısıyla her hasta için prognozu, o hasta özelinde değerlendirmek gerekir. İskemik inmede prognozu etkileyen çok sayıda faktör belirlenmiştir [67] (Tablo 3).

Tablo 3: İnme Prognozunu Etkileyen Faktörler

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	Potansiyel Değiştirilebilir Risk Faktörleri
<u>Demografik özellikler</u> Yaş Cinsiyet Ailesel özellikler İrk Coğrafi Bölge	<u>Laboratuvar Özellikleri</u> Hiperglisemi Yüksek hematokrit değeri Lökositoz Yüksek sedimentasyon değeri Yüksek üre/kreatinin değeri Yüksek plazma kolesterol düzeyi
<u>Sosyal Faktörler/Alışkanlıklar</u> Sigara Alkol Oral kontraseptif kullanımı Beslenme alışkanlıkları Fiziksel inaktivite	<u>Klinik Özellikler</u> Erken nörolojik kötüleşme Tekrarlayan inmeler İnme sonrası nöbet/status epileptikus Kitle etkisi yaratan ödem Ateş Yüksek sistolik/diastolik basınç Taşikardi
<u>Özgeçmiş Ait Özellikler</u> Daha önce inme ya da TİA geçirmiş olmak İskemik kalp hastalığı Kalp yetmezliği Diabetes mellitus Obezite Kanser	
<u>Klinik ve Laboratuvar özellikler</u> Bilinç bozukluğu Ağır nörolojik defisit Total anterior sirkülasyon infarktı İnmenin hemorajik natürde olması İnkontinans Hemorajik inmelerde ventriküle açılma Patolojik EKG (Sol ventrikül hipertrofisi/atrial fibrilasyon)	

Prognoz başvuru anında nörolojik bulguların şiddetine göre belirlenir. İnme şiddetinin belirlenmesinde en sık Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından tanımlanan inme skalası kullanılmaktadır (The National Institutes of Health Stroke Scale: NIHSS) (Tablo 4). İnme şiddetinin belirlenmesinde, prognoz takibinde son

derece başarılıdır [68]. Skalanın içinde 11 kategoriden oluşan nörolojik değerlendirme ölçeği vardır. Skorlama sonucuna göre bazal nörolojik durum şu şekilde kategorize edilmiştir [69].

- Normal/normale yakın muayene: 0 puan
- Hafif inme: 1-4 puan
- Orta şiddette inme: 5-15 puan
- Orta/ağır inme: 15-20 puan
- Ağır inme: >20 puan

Tablo 4: Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası (NIHSS)

Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası (NIHSS)
1. Bilinç düzeyi
1a. Bilinç durumu
0: Uyanık 1: Hafif uyarana hemen cevap var 2: Israrlı veya güçlü veya ağırlı uyarana cevap var 3: Cevapsız veya sadece refleks cevap var
1b. Sorular (Kaç yaşındasınız, hangi aydayız gibi)
0: İki soruya doğru cevap 1: Bir soruya doğru cevap (veya entübe, dizartri) 2: İki soruya yanlış cevap (veya afazi, koma)
1c. Emirler (Gözlerini aç kapa, sağlam eli aç kapa)
0: İkisini de yapıyor 1: Birisini yapıyor 2: Hiçbirini yapamıyor
2. Bakış
0: Normal 1: Parsiyel bakış parezisi, bir veya iki gözde bakış parezisi 2: Gözlerde zorlu deviasyon, total parezi
3. Görme alanı
0: Kayıp yok 1: Parsiyel hemianopsi 2: Komplet hemianopsi 3: Bilateral hemianopsi veya körlük
4. Fasyal Paralizi
0: Yok 1: Hafif paralizi, nazolabial oluk silik, fasyal asimetri 2: Alt yüzde parsiyel paralizi (tam veya tama yakın) 3: Yüzün üst veya altında tek veya çift taraflı tam paralizi, koma
5. Motor (Kollar) Oturarak 90°, yatarak 45° (10 sn. havada)
0: Normal 1: Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz)

2: Yerçekimine direnemedi (tutabilse de yatağa çarpar)
3: Minimal hareket var (tam kaldıramaz)
4: Hiç hareket yok
6. Motor (Bacaklar) Yatarak 30°'de (5 sn)
0: Normal
1: Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz)
2: Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)
3: Minimal hareket var
4: Hiç hareket yok
7. Ataksi
0: Yok (afazik veya hemiplejik)
1: Tek ekstremitede var.
2: Üst ekstremitede var
8. Duyu
0: Normal
1: Hafif/orta tek taraflı kayıp (dokunulduğunu hissederek) veya afazik/uyanıklık Bozukluğu
2: Tam tek taraflı kayıp (dokunulduğunu hissedemiyor) veya iki taraflı duyu kaybı veya yanıt vermiyor veya kuadriplejik veya 1a=3
9. Konuşma
0: Normal
1: Hafif-orta şiddette afazi (ama kısmen de olsa iletişimi var)
2: Ağır afazi (hiç iletişim kurulamıyor veya bilgi alışverişi sağlanamıyor)
3: Sözel ifade veya anlama yok veya komada
10. Dizatri
0: Yok
1: Hafif-orta şiddette (ama anlaşılabilir)
2: Anlaşılamaz artikülasyon veya anatri veya mutizm
x: Entübasyon veya mekanik engel
11. İhmal
0: Yok veya değerlendirilemedi (görme kaybı)
1: Eş zamanlı iki uyarıyı tek modalitede söndürüyor
2: Birden fazla modalitede ihmal

İnme geçiren kişilerin dizabilite ve günlük aktivitelerindeki bağımlılık derecesini belirlemek amacıyla kullanılan bir başka ölçek de Modifiye Rankin Skalası (mRS)'dır (Tablo 5) [70]. Değerlendirme 0-6 puan arasında olmaktadır. 3 ve üzeri puan alanlar yaşamlarını idame ettirmek için başkalarının desteğine ihtiyaç duymaktadır.

Tablo 5: Modifiye Rankin Skalası

0 puan	Hiçbir semptom yok
1 puan	Belirgin engellilik yok, semptomların varlığına rağmen günlük aktivitelerini yerine getirebiliyor
2 puan	Hafif engellilik, önceden yapabildiği tüm faaliyetleri gerçekleştiremiyor ama kendi işlerini yardımsız yapabiliyor
3 puan	Orta engellilik, tüm işlerini kendi başına yapamasa da yardımsız yürüyebiliyor
4 puan	Orta-şiddetli engellilik, yardımsız yürüyemiyor, diğer aktivitelerde de yardıma ihtiyacı var
5 puan	Şiddetli engellilik, yatağa bağımlı, inkontinansı var, sürekli bakıma ihtiyacı var
6 puan	Ölüm

2.5. Oksidatif Stres, Serbest Radikaller ve Antioksidanlar

Serbest radikaller dış yörüngelerinde ortaklanmamış bir elektron bulunduran, yüklü ya da yüksüz olabilen atom veya moleküllerdir. Bu bileşikler metabolizmanın normal işleyişi sırasında oluşabilmektedir. Aktif yapıdaki serbest radikaller hücre bileşenleri ile etkileşime girebilme özelliği gösterirler [71]. Ve bu sebeple yararlı biyomoleküllere zarar verip, hücrelerin ve dokuların hasarlanmasına neden olmaktadır.

Oluşan radikallerin çoğu oksijen kaynaklıdır. Reaktif oksijen türlerine (reactive oxygen species-ROS) örnek olarak; süperoksit, hidroksil, alkoksil, alkil peroksi, hidroperoksi, hidrojen peroksit ve hipoklorit gibi moleküller gösterilebilir [72] [73]. Önemli bir diğer radikal grubu da reaktif nitrojen türleri olan nitrik oksit ve peroksinitritir. ROS kararsız bir yapıya sahiptir. Ve başta lipitler, proteinler ve nükleik asitler olmak üzere önemli hücre bileşenlerine zarar verir.

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Denge korunabildiği sürece organizma serbest radikallerin yıkıcı etkisinden zarar görmemektedir. Radikallerin oluşumunda bir artma ya da antioksidan savunma sistemlerinde bir yetersizlik bu dengenin oksidanlar lehine bozulmasına neden olur. ‘Oksidatif stres’ olarak adlandırılan bu durum sonuçta doku hasarına yol açmaktadır.

Reaktif oksijen türleri özellikle mitokondri olmak üzere tüm hücre organellerinin normal işleyişi sırasında veya iskemi-reperfüzyon, radyasyon maruziyeti, inflamasyon, kimyasal ajanlar ve doğal yaşlanmanın bir sonucu olarak üretilirler. Oksidatif stresin kanser, diyabet, çeşitli nörolojik ve kardiyovasküler hastalıklar ateroskleroz gibi pek çok hastalığın patogenezesinden sorumlu olduğu bilinmektedir [74].

Antioksidan savunma sistemi ise organizmada serbest radikallerin oluşmasını ve oksidatif stres kaynaklı hasarı önleyerek organizmayı koruyan sistemlerdir. Antioksidanlar endojen kaynaklı ve eksojen kaynaklı olmak üzere ikiye ayrılırlar. Endojen antioksidanlar da enzimatik ve nonenzimatik olarak ikiye ayrılırlar. Enzimatik antioksidanlar süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve mitokondriyal sitokrom oksidazlardır [75]. Nonenzimatik antioksidanlar glutatyon, seruloplazmin, ferritin, transferrin, metiyonin gibi moleküllerdir. Eksojen antioksidanlardan en çok bilinenleri ise vitamin E, vitamin C ve β -karotendir [76].

2.6. İskemik İnme ile Oksidatif Stres İlişkisi

Bilindiği gibi iskemik inme serebral arterlerde tam tıkanma ya da ciddi bir daralma sonucu kan akışının sekteye uğramasıyla meydana gelmektedir. İnmeden sorumlu mekanizmalardan bağımsız olarak iskemi birkaç farklı yolla serbest radikal üretiminin artmasına neden olur. İskemi sırasında nöronları etkileyen ana değişiklik ATP üretimi için gerekli substratların (glukoz ve oksijen) eksikliği nedeniyle hücre içinde ATP’nin tükenmesidir. Na^+/K^+ -ATPaz gibi ATP bağımlı iyon pompalarının aktivitesinin azalmasına bağlı olarak membran depolarizasyonu gerçekleşir ve voltaja

duyarlı Ca^{2+} kanalları yoluyla hücre içi Ca^{2+} akışına ve hücre dışı boşlukta glutamat gibi uyarıcı amino asitlerin kontrolsüz salınımına neden olur [77]. Glutamat, hem NMDA hem de NMDA tipi olmayan iyonotropik reseptörleri aktive eder, böylece sitoplazmadaki Ca^{2+} konsantrasyonunu daha da artırır [78]. NMDA reseptörlerinin aşırı miktarda glutamata maruz kalması sonucunda nöron içine fazlaca Ca^{2+} iyonu girerek serbest radikal oluşumu ve gecikmiş hücre ölümüne neden olur [79, 80]. İskemik faz ve erken reperfüzyon sırasında fosfolipaz A2 ve siklooksijenaz gibi bazı Ca^{2+} bağımlı enzimler serbest oksijen radikalleri üretirken, nöronal nitrik oksit sentaz ise nitrik oksit (NO) üretir [81]. NO, nöron ölümüne neden olan pek çok inflamatuvar ve sitotoksik etkiye sahiptir [82]. Ayrıca, başka bir serbest radikal olan süperoksit iyonları ile reaksiyona girerek yüksek düzeyde reaktif peroksinitrit oluşumuna aracılık edebilir. Peroksinitrit, DNA'da kırılmalara neden olarak, zaten tükenmek üzere olan ATP'nin DNA onarım enzimleri tarafından tüketilmesi ile daha da yetersiz hale gelmesine ve neticede hücre ölümüne neden olur. Ek olarak DNA hasarı apoptoz sürecini başlatarak hücre ölümünü hızlandırır.

Çok sayıda kanıt iskemi ve reperfüzyon sırasında serbest radikal üretiminin arttığını desteklemektedir [83, 84]. Serbest oksijen radikalleri kan beyin bariyerini yıkarak beyin ödeme, iskemi zonunda inflamatuvar hücrelerin yoğunlaşmasına, kan akışının bozulmasına neden olur [62]. Oksidan üretimi antioksidan kapasiteyi aştığında, diğer bir deyişle oksidatif stres durumu oluştuğunda, oksidanlara karşı yüksek hassasiyeti sebebiyle beyin dokusu hücrel hasara açık hale gelir. Pek çok çalışma ile lipid peroksidasyon ürünlerinin anlamlı artışı ya da plazmadaki bazı antioksidanların anlamlı azalışı inme hastalarında kanıtlanmış ve inmede oksidatif stresin varlığı bu belirtilerle değerlendirilmiştir.

2.7. Total Oksidan Seviyesi (TOS) ve Total Antioksidan Seviyesi (TAS)

Oksidatif stres ve organizmanın antioksidan durumunu gösterebilmek için bugüne kadar pek çok parametre çalışılmıştır [85]. Fakat tüm bu parametreleri ayrı ayrı ölçmek ve değerlendirmek zaman alıcı ve yüksek maliyetli olacağından genel durumu gösterebilecek bir parametre arayışına girilmiştir. Geliştirilen metotlarla 'total

oksidan seviyesi' ve 'total antioksidan seviyesi' ni belirleyebilmek mümkün olmuştur [86, 87].

TAS, reaktif oksijen türlerinin saldırısına karşı organizmanın antioksidan savunma durumunu gösterir. TAS ifadesi yerine; total antioxidant capacity (TAC), total antioxidant activity (TAA), total antioxidant power (TAOP), total antioxidant response (TAR) gibi isimlendirilmeler de kullanılabilmektedir. Oksidatif stres durumunu oksidanların ortaya çıkma hızı ve antioksidan moleküllerin tümünün toplam etki kapasitesi belirlediği için, antioksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesi, total antioksidan kapasiteyi değerlendirmek açısından yetersiz kalabilmektedir. Ayrıca kanda henüz keşfedilmemiş antioksidan moleküller olabilir. Bu sebeple TAS ve TOS ölçümü oksidatif stresi belirlemek açısından daha anlamlı olacaktır.

Organizmanın toplam oksidan seviyesini gösteren TOS parametresi için de total peroksid (TP) [88], serum oksidan aktivite (SOA) [89] ya da reaktif oksijen metabolitleri (ROM) [90] gibi isimlendirmeler de kullanılmaktadır. TOS ölçümü için farklı yöntemler bulunsa da Erel ve arkadaşları tarafından geliştirilen metod oldukça pratik ve ekonomiktir [87].

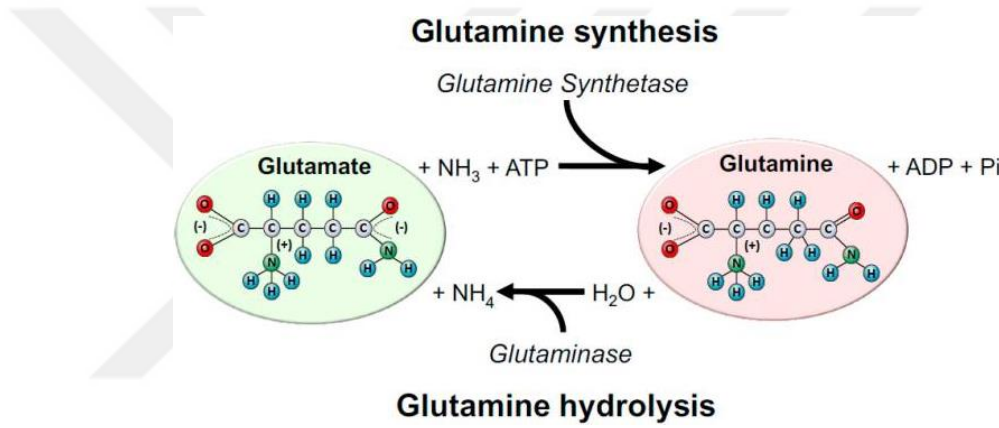
2.8. Glutamin

Glutamin, ilk kez 1873'te Hlaziwetz and Habermann tarafından keşfedilmiş, bundan yaklaşık 10 yıl sonra da Schulze ve Bosshard glutamini doğal bir kaynaktan (pancar suyu) izole etmişlerdir.

Glutamin, insan kanında, kaslarda ve serbest aminoasit havuzunda en bol bulunan aminoasittir [91]. Plazma konsantrasyonları diğer aminoasitlerin 3-200 katıdır [8]. İskelet kası, glutaminin ana üretim ve depolanma bölgesidir ve tüm vücut havuzunun %90'ını oluşturur [92]. Biyokimyasal olarak glutamin ($C_5H_{10}N_2O_3$), moleküler ağırlığı 146.15 kDa olan bir L- α -amino asittir ve vücutta en önemlisi iskelet kası olmak üzere birçok doku tarafından sentezlenir. Kimyasal bileşimi şu şekildedir: karbon (%41.09), oksijen (%32.84), nitrojen (%19.17) ve hidrojen (%6.90). Yaklaşık olarak 70 kg ağırlığındaki bir yetişkinde dokulara dağılmış olarak toplamda 70-80 gr.

glutamin bulunur [93]. Ek olarak, normal bir diyetteki protein içeriğinin %8-12'si glutamindir, bu da günde yaklaşık 10 g glutamin alımına karşılık gelir.

Glutamin, ATP mevcudiyetine bağlı olarak glutamin sentetaz (GS) enzimi aracılığı ile glutamat ve bir amonyum iyonundan (NH_4^+) sentezlenir. Glutamat ise 2-oksoglutarat ve amonyum iyonu (NH_4^+) kullanılarak oluşturulur. Yapısında iki amonyum iyonu içerdiğinden, glutamin sentezi, nitrojenin dışarı atılması ve taşınması ve ayrıca amonyak molekülünün (NH_3) uzaklaştırılması için etkili bir yoldur. Glutamin hidrolizi ise glutaminaz (GLS) enzimi aracılığıyla bir NH_4^+ açığa çıkararak gerçekleşir [92] (Şekil 3).



Şekil 3: Glutamin sentezi ve hidrolizi [94]

Kandaki normal glutamin konsantrasyonu 500 ila 700 $\mu\text{mol/L}$ arasındadır [95]. Dolaşımdaki glutamin çeşitli kaynaklardan elde edilir; bunlardan ilki iskelet kası yıkımıdır. Stres dönemlerinde artan kortizol gibi stres hormonları iskelet kasında proteolizi tetikler. Ortaya çıkan serbest glutamin, fizyolojik konsantrasyonları korumak amacıyla kas hücresinin sitozolünden kan dolaşımına aktarılır [96]. İkinci kaynağı ise glutamin sentetaz ile de novo sentezdir. Bu esas olarak iskelet kasında meydana gelse de belirli koşullarda akciğerler [97], beyin, karaciğer ve yağ dokusunun da glutamin sentetaz aktivitesi gösterebileceği ortaya konmuştur [98]. Serbest glutamin havuzu, kan glutamininin üçüncü kaynağıdır. Son olarak diyetle alınan glutamin ise eksojen kaynağı oluşturur.

Glutaminin dokulardaki konsantrasyonu kandan yüksektir. Dokular arası konsantrasyonlar da önemli ölçüde farklılık gösterir. Örneğin enterosit konsantrasyonları 2-4 mmol/l iken, iskelet kası ve karaciğer konsantrasyonları 5-20 mmol/l'dir.

2.8.1. Glutaminin fonksiyonları

Diğer aminoasitlere benzer olarak glutamin de protein sentezi için substrat olarak kullanılır. Bununla birlikte enerji metabolizmasında, doku korumasında, bağışıklık fonksiyonunda, nükleotid sentezinde, antioksidan korumada, pH düzenlemesinde ve benzeri birçok metabolik süreçte kilit rol oynar.

2.8.1.1. Protein metabolizması

Protein döngüsünün en önemli elemanlarından biridir. Protein sentezi için nitrojen kaynağı olmasının yanı sıra dokular arasında (özellikle iskelet kasından bağırsaklara, böbreklere, nöronlara, bağışıklık hücrelerine ve karaciğere) önemli bir nitrojen taşıyıcısı olarak da görev yapar. Üzerinde iki adet amonyak grubu taşıması nedeniyle vücudun en önemli nontoksik amonyak taşıyıcısıdır. Glutaminin, diğer amino asitlerle birlikte, proteolizin otofajik yolunu doğrudan etkileyerek iskelet kası, karaciğer ve bağırsak gibi organlarda protein bozulmasını önlediği yani kısacası protein koruyucu etkisinin olduğu da düşünülmektedir [99].

2.8.1.2. Karbonhidrat metabolizması

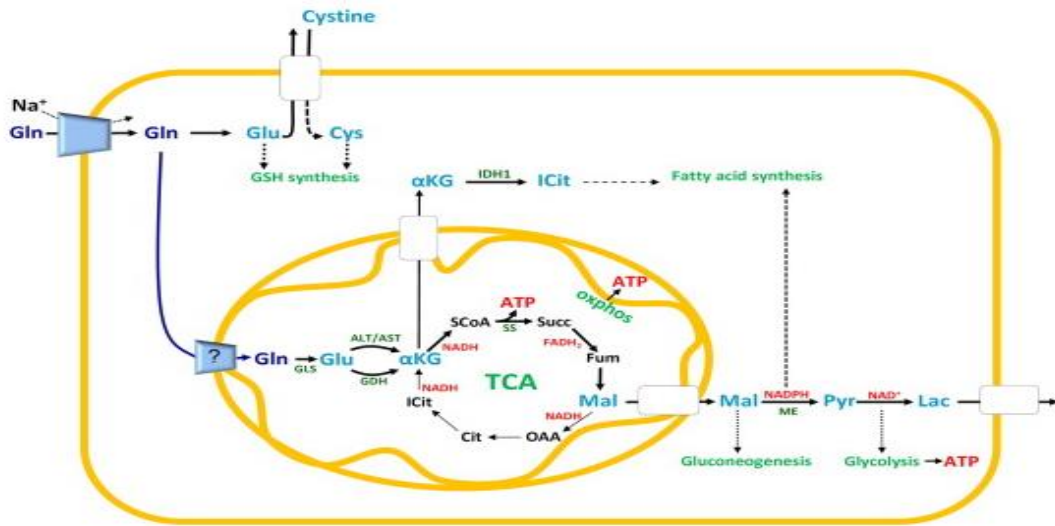
Glutaminin karbon iskeleti karaciğer, bağırsak ve böbrekteki glukoneogenez için önemli bir substrattır. Hiperglisemi ve insülin direncinin yaygın olduğu kritik hastalık sırasında, glutaminin aynı zamanda insülin duyarlılığını düzenleyerek [100] ve insülin sekresyonu için bir sinyal molekülü olarak görev yaparak glukoz metabolizmasını etkilediği düşünülmektedir [101].

2.8.1.3. Enerji üretimi

Glutamin, mitokondriye girdiğinde glutaminaz enzimi tarafından glutamata katabolize edilir. Glutamat birkaç farklı enzimatik reaksiyon yoluyla α -ketoglutarata dönüştürülür. α -ketoglutarat, trisiklik asit döngüsüne (TCA) katılır. TCA veya diğer adıyla Krebs döngüsü, enerji üretimine katkıda bulunarak hücresel metabolizma için

önemli bir rol oynar. Glutamatın α -ketoglutarata dönüşümü, ya mitokondride glutamat dehidrojenaz (GDH) tarafından oksidatif deaminasyon yoluyla ya da sitozol veya mitokondride esansiyel olmayan amino asitler üretmek için transaminasyon yoluyla gerçekleşir. Biyolojik sistemlerde glukoz düzeyinin yeterli olduğu durumlarda transaminasyon yolu baskındır. Glukoz düzeyi sınırlı iken ise GDH, TCA döngüsüne glutamin karbonu sağlayan ana yol haline gelir ve hücrenin hayatta kalması için gereklidir [102]. α -ketoglutaratın TCA döngüsünde metabolizması bir çok amaca hizmet eder (Şekil 4). Örneğin süksinil CoA sentetaz aracılığıyla metabolik yollarda kullanılmak üzere ATP üretilmiş olur. Veya malatın sitozole aktarımı ile de ATP üretimi sağlanır. (Bir dizi reaksiyonda malat piruvata ve ardından laktata dönüştürülür ve sonuçta glikoliz yoluyla ATP salınır.) Glutaminden türetilen glutamatın TCA döngüsüne girişi, Şekil 4'te görüldüğü gibi malattan NADPH (Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat) üretiminde de rol oynar.

NADPH, okside glutasyonu indirgeyerek antioksidan kapasiteyi artırır ve anabolik reaksiyonlar için gereklidir [103].



Şekil 4: Glutaminin enerji metabolizmasına katılma yolları [104]

2.8.1.4. Bağırsak sağlığı ve intestinal bariyer

Gastrointestinal sistemdeki hücreler, özellikle de ince bağırsaktaki enterositler enerji kaynağı olarak vücudun toplam glutamin havuzunun yaklaşık %30'unu kullanırlar [105]. Enteral glutaminin çoğu bağırsakta metabolize edilir, yalnızca %25'i diğer organlara taşınır [105]. Glutaminin Mitojenle Aktive Edilen Protein Kinazların (MAPK) aktivasyonu yoluyla [106] ve çeşitli büyüme faktörlerinin etkisini artırarak enterosit çoğalmasını teşvik ettiği düşünülmektedir [107].

Glutaminin aynı zamanda bağırsak bütünlüğünü koruyarak bakteriyel translokasyonu önleyen yüzey müsininin öncüsü olan heksozaminlerin sentezinde nitrojen vericisi olduğu ve claudin, zonulin gibi sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu aktive ederek fiziksel bariyerin korunmasına katkı sağladığı gösterilmiştir [105].

2.8.1.5. Antioksidan kapasitesi

Glutatyon (γ -L-glutamil-L-sisteinilglisin), memeli hücrelerindeki en önemli ve nonenzimatik antioksidandır. Glutatyon (GSH) hücre içinde okside ve redükte halde bulunabilir ve bunların birbirine oranı hücrenin redoks kapasitesini belirler. Glutamat, sistein ve glisin, GSH sentezi için gerekli amino asitlerdir. Ancak bu üç amino asit arasında glutamat, GSH sentezindeki ilk ve muhtemelen en önemli basamakta kullanılır. Glutamat sentezi ise hücre içi glutamin varlığına bağlıdır.

Redoks dengesindeki bozulmaların kanser, kardiyovasküler hastalık, diyabet, sepsis gibi birçok akut ve kronik hastalıkta önemli rol oynadığına dair kanıtlar giderek artmaktadır. Örneğin sepsis, viral enfeksiyon gibi akut inflamatuvar durumlar yüksek oksidatif stres, düşük antioksidan savunma ile karakterizedir [15]. Bu gibi durumlarda vücutta yeterli düzeyde glutamin bulunması daha da önemli hale gelmektedir. Aslında, birçok çalışma ile yüksek katabolizma sırasında düşük plazma glutamin konsantrasyonunun mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu zaten kanıtlanmıştır [15, 108].

2.8.1.6. İmmün Fonksiyonlar

Glutamin, immün hücre çoğalması ve farklılaşmasında, doku onarımında ve patojen tanınmasında önemli bir role sahiptir [94]. Kültür ortamındaki glutamin

konsantrasyonunun 0.6'dan 0.05 mmol/l'ye düşürülmesinin, lenfositlerin çoğalma hızını ve makrofaj fagositozunu büyük ölçüde azalttığı yıllar önce kanıtlanmıştır[109]. İn vitro çalışmalar glutaminin, T hücresi proliferasyonu, B lenfosit farklılaşması, makrofaj fagositozu, antijen sunumu ve sitokin üretimi gibi önemli immün fonksiyonları artırabildiğini göstermiştir [18]. Glukoz hayati bir metabolit ve pek çok hücre için ana yakıt olmasına rağmen, lenfositler, nötrofiller ve makrofajlar gibi bağışıklık sistemi hücreleri, sepsis, yanık, cerrahi operasyon sonrası ve yetersiz beslenme gibi katabolik koşullar altında glukozu benzer veya ondan daha yüksek oranlarda glutamin kullanır [21]. Bağışıklık sistemi aktive olduğunda hücre çoğalması, enerji tüketimi, nükleik asit ve protein üretimi artar ve bunların tümünde glutamin tüketilir. Bu nedenle, bağışıklık hücresi aktivitesiyle birlikte glutamin kullanımının artması muhtemeldir ve glutamin varlığı hayati öneme sahiptir.

2.8.1.7. Asit baz dengesi

Glutamin amonyağın nontoksik taşınım formu olduğundan böbrekteki metabolizması sayesinde pH dengesinin korunmasında oldukça önemlidir. Asidoz sırasında, böbrekler glutamin alımını önemli ölçüde artırır. Glutamini GLS ile parçalayarak amonyak üretir ve bu da fizyolojik pH'ı korumak için protonlarla (H⁺) birlikte atılır, böylelikle asidoz düzeltilmeye çalışılır [110].

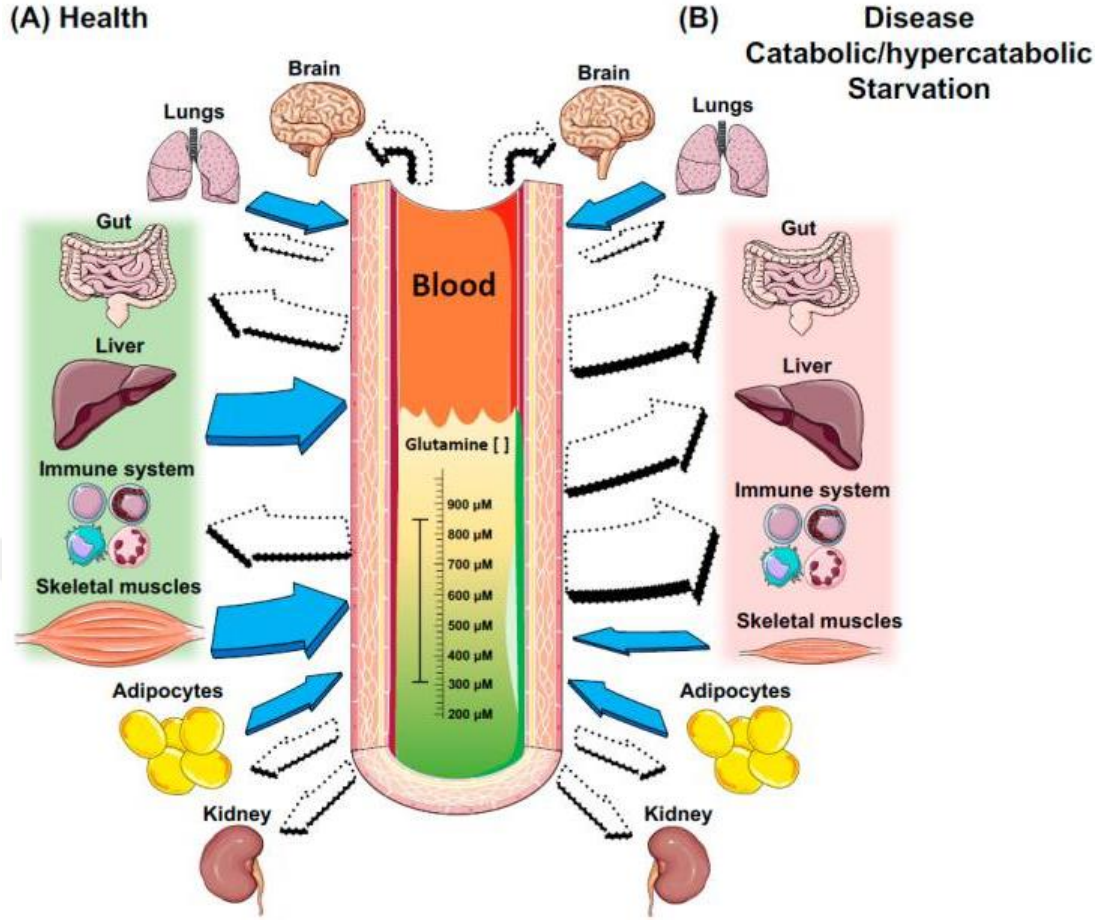
2.8.2. Kritik hastalıklarda glutamin metabolizması

İnsan vücudu yoğun ve uzun süreli egzersiz, kanser, büyük ameliyat geçirilmesi ve kritik hastalık mevcudiyeti gibi hiperkatabolik bir duruma maruz kaldığında glutamin ihtiyacının arttığı varsayılmaktadır [94]. Kritik hastalık stresi kortizol seviyelerinin yükselmesine neden olur, sonucunda iskelet kasında GS aktivitesi artar [111]. İskelet kaslarından büyük oranda glutamin çıkışı görülür. Başlangıçta glutamin çıkışı hücre içi üretimi aşar ve iskelet kasında glutamin tükenmesi meydana gelir. Bir adaptasyon periyodundan sonra endojen üretim glutamin talebini karşılayabilir hale gelir. Yoğun bakım ünitesine kabul edilen bazı hastaların başlangıç plazma glutamin konsantrasyonları düşüktür ve bu durumun zamanla devam ettiği görülmektedir [112, 113]. Vücudun glutamin üretme yeteneği

göz önüne alındığında, esansiyel olmayan bir amino asit olarak bilinse de kritik hastalık sırasında, bağırsak, bağışıklık hücreleri, böbrek ve karaciğer tarafından endojen tüketimi sentez hızını aşabileceğinden, koşullu esansiyel bir aminoasit olarak kabul edilmektedir [114].

Kritik hastalık sırasında akciğerler de önemli miktarda glutamin üreterek artan talebin karşılanmasına destek vermektedir. İskelet kasından farklı olarak akciğerlerde herhangi bir glutamin deposu yoktur ve fizyolojik koşullarda net bir glutamin dengesine sahiptirler. Ancak sepsis ve yanık hasarı sırasında GS aktivitesi önemli ölçüde artar ve pulmoner glutamin salınımının toplam glutamin üretiminin yaklaşık %20'sinden sorumlu olduğu bildirilmektedir [115].

Kritik hastalarda glutamin talebinin artmasının çeşitli nedenleri vardır. Yoğun bakım hastalarında sıklıkla ciddi enfeksiyonlar ve sepsis görülür. Bağışıklık hücrelerindeki artan metabolizma nedeniyle enerji üretimi, protein sentezi, nükleik asit sentezi artar ve her biri için glutamin gereklidir. Ayrıca patojenlere karşı savunmanın bir parçası olduğundan daha fazla reaktif oksijen türleri üretilecek, bunların detoksifiye edilmesi ve redoks dengesinin sürdürülebilmesi için glutatyon üretimi artacaktır. Glutatyon üretimi için ise glutamin varlığına ihtiyaç duyulur. Yoğun bakım hastalarının tam kanında toplam glutatyon konsantrasyonunun düşük olduğu gösterilmiştir [15, 116]. Ayrıca karaciğer, kritik hastalık sırasında artan protein ve glutatyon sentezini ve glukoneogenezi desteklemek için yüksek miktarda glutamin tüketir [117].



Şekil 5: Sağlıkta ve katabolik/hiperkatabolik durumlarda dokular arası glutamin üretimi ve kullanımı.

(İçi dolu oklar, GS (glutamin sentetaz) aktivitesi gösteren ve dolayısıyla glutamin üreten dokuları gösterir; beyaz oklar GLS (glutaminaz) aktivitesi gösteren ve dolayısıyla glutamin tüketen dokuları gösterir. Sağlık ve/veya tokluk durumlarında, glutamin depoları plazma/kan dolaşımında ve dokularda dengededir ve vücuttaki iki ana glutamin deposu olan karaciğer ve iskelet kasları tarafından sürekli olarak korunur. Öte yandan, bağışıklık sistemi hücreleri (A) durumunda glukoz ve glutamine aşırı derecede bağımlı iken (B) durumunda daha da fazla bağımlıdır . Bağırsak, esas glutamin tüketen doku olmasına rağmen, (B) durumunda , (A) durumuyla karşılaştırıldığında hem luminal hem de bazolateral membrandan glutamin alımında dramatik bir artış vardır . Ek olarak, karaciğer, glukoneogenezi sürdürebilmek için büyük bir glutamin tüketicisine dönüşür ve tüm vücut, glutamin düzeylerini korumak için iskelet kasının yeteneğine/depolarına güvenir. Ancak bu süreç genellikle kas proteolizi, atrofi ve kaşekside dramatik bir artış eşlik eder. Akciğerler ve yağ dokusunda hem GS hem de GLS enzimleri aktivite gösterir ve dolayısıyla (A) ve (B) durumlarında glutamin üretebilir ve tüketebilir . Beyin ve böbrekler GS aktivitesi göstermez, yalnızca GLS enzim aktivitesi gösterir ve dolayısıyla bu dokuların metabolizmaları her iki durumda da plazma glutamin konsantrasyonuna bağımlıdır [94].)

Yoğun bakım ünitesine kabul sırasında düşük plazma glutamin prevalansı (<400-420 µmol/L) [15, 22] %31-65 arasında değişmektedir [15, 22, 112, 118-121]. Özellikle çoklu travma [112, 120], majör yanık [26, 122, 123] ve şiddetli sepsisi [120, 124] olan kritik hastalar hipoglutaminemi ile ilişkilendirilmiştir. Düşük plazma glutamin konsantrasyonunun hem hastaneye başvuru sırasında hem de hastalığın seyri sırasında daha yüksek ölüm oranıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [15, 124]. Oudemans-Van Straaten ve arkadaşları yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen kritik hastalarda kan glutamin düzeyi ile klinik sonuçlar arasında ilk bağlantıyı kurmuşlardır. Yoğun bakım ünitesine kabul sırasında alınan kan numunesinde ölçtükleri glutamin düzeyini düşük (<420 µmol/L) ve normal ila yüksek (≥ 420 umol/l) olarak sınıflandırmışlardır. Gruplar arasında hastalık şiddeti, öngörülen mortalite ve gerçekleşen mortalite ölçümleri karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak kritik hastaların yaklaşık üçte birinde plazma glutamin düzeyinin düşük olduğu gösterilmiş ve düşük plazma glutamin düzeyi ile hastane mortalitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur [22]. 2012 yılında Rodas ve arkadaşları tarafından yürütülen benzer bir çalışmada da yoğun bakım ünitesine kabul edilen karma bir kohortta başvuru anındaki plazma glutamin düzeyi hastaların %44'ünde düşük bulunmuştur. Çalışma, 420 µmol/L'nin altındaki glutamin düzeylerinin mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiş ve Oudemans-Van Straaten'in bulgularını desteklemiştir [15]. Yukarıda bahsedilen bu iki önemli çalışma düşük plazma glutamin düzeyinin mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu, birçok kritik hastada glutamin eksikliği olduğunu ve takviyeye ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir. Temelde bu çalışmalar kritik hastalık sırasında glutamin takviyesi verilmesinin gerekçesini oluşturmuştur [125].

Glutamin, kritik hastalık dönemlerinde koşullu esansiyel bir amino asit olarak kabul edildiğinden yetişkin YBÜ popülasyonları arasında hasta beslenmesinde takviye olarak kullanımı yaygınlaşmıştır. Bununla birlikte, glutamin takviyesinin güvenliği konusunda farklı sonuçlar gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle belirli hasta gruplarında plazma glutamin düzeylerini değerlendiren araştırmalara duyulan ihtiyaç daha da belirgin hale gelmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 149/17.05.2023 karar sayılı onayıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın biyokimyasal analiz aşamaları Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı ve Özel Delta Analiz ve Laboratuvar Hizmetleri'nde (Ankara) yapılmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza Haziran 2023 ile Kasım.2023 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne inme semptomlarıyla başvuran ve anamnez, nörolojik muayene ve ilk 24 saat içinde yapılan nöroradyolojik inceleme ile akut iskemik inme tanısı kesinleşen, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji yoğun bakım ünitesine yatırılı yapılarak takip ve tedavisi yapılan 50 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalardan veya yakınlarından onam alınmıştır.

Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- 18 yaşın üzerinde olanlar
- Yoğun bakıma kabulden sonraki ilk 24 saat içinde kan örneği alınabilen hastalar

Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Akut/kronik böbrek hastalığı olanlar
- Akut/kronik karaciğer hastalığı bulunanlar
- 18 yaş altındaki bireyler
- Şoktaki hastalar
- Oksidan-antioksidan seviyeleri değişebileceğinden vitamin C ve vitamin E kullanan hastalar ve gebeler

- Glutaminle zenginleştirilmiş beslenme solüsyonu alanlar (immünonütrisyon alan hastalar)

Çalışmaya alınan her hasta için inme alt tipi TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) kriterlerine göre belirlendi [44]. Hastanede yatış süresindeki ve ilk 3 ay içerisindeki mortalite analizleri yapıldı. İnme şiddetini belirlemek amacıyla başvuru sırasında NIHSS değeri hesaplanarak kaydedildi. Fonksiyonel dizabilite belirteci olarak da 3. Ay mRS değeri kaydedildi. Hastaların glutamin, TAS ve TOS düzeyleri ve bu parametreler ile NIHSS ve mortalite arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi.

3.2. Kan Alım Prosedürü

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan yoğun bakıma kabul sırasında, yatışın 4. ve 10. günlerinde olmak üzere üçer kez 10-20 ml venöz kan sarı kapaklı tüpe alındı. 15-20 dakikalık pıhtılaşma süresini takiben 4000g de 5dk santrifüje tabi tutuldu. Elde edilen serum örnekleri eppendorf tüplere konularak analiz edilinceye kadar -80 °C’de muhafaza edildi. Glutamin düzeyi başvuru sırasında, yatışın 4. ve 10. günlerinde alınan kan örneklerinden her hasta için üçer kez analiz edilirken, TAS ve TOS düzeyleri her hasta için yalnızca bir kez yatışın 4. gününde alınan kan numunesinde çalışıldı.

3.3. Glutamin Analizi

Hasta numunelerinde glutamin analizi Delta Analiz ve Laboratuvar Hizmetlerince (Ankara) gerçekleştirilmiştir. Dondurulmuş numuneler tek seferde çözündürülmüş oda sıcaklığında bir süre bekletildikten sonra LCMS/MS metodu ile çalışılmıştır. (Cihaz: SCIEX Triple Quad™ 3500 LC-MS/MS System, ABD) (Kit: Obikrom) Kit üreticisinin talimatlarına uygun olarak öncelikle kontrol ve kalibratörler hazırlanıp okutulmuştur. Daha sonra 1.5 ml’lik reaksiyon tüpü içerisine; 50 µl numune, 50 µl Reaktif A (iç standart) ve 250 µl Reaktif B (çöktürme reaktifi) eklenerek 1 dakika vortekslenmiştir. 10 dakika 2-8°C’de inkübe edildikten sonra 14.000 rpm’de 5 dakika

santrifüjlenmiştir. Oluşan üst fazdan numuneler insert-viallere alınarak HPLC sistemine enjeksiyon yapılmıştır. Kromatografik ayırma için aminoasit kolonu kullanılmıştır.

3.4. Total Antioksidan Seviyesi (TAS) Ölçümü

Serum TAS seviyesi Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında otoanalizörle (Beckman Coulter AU5800, ABD) Rel Assay Total Antioksidan Status Test Kiti (Katalog No: RL0017, Lot No: HN23140A, Mega Tıp, Gaziantep, TÜRKİYE) kullanılarak ölçüldü.

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun toplam antioksidan seviyesini ölçer [86]. Bu ölçüm metodunda 2,2-azinobis (3-etilbenzothiazollin-6-sulfonik asit) (ABTS) kullanılmaktadır. Ölçüm yöntemi örnekteki tüm antioksidan moleküllerin mavi yeşil renkli ABTS katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikalın antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır. Bu renk değişikliği, absorbans değeri 660 nm'de okunarak değerlendirme yapılmaktadır. Bu ölçüm metodunun prensibi hidrojen peroksit varlığında ABTS molekülünün ABTS+ molekülüne yükseltgenmesi esasına dayanmaktadır. 30 mmol/L asetat tamponu ve pH: 3.6'da koyu yeşil renkte olan radikalın, asetat tamponu 400 mmol/L, pH: 5.8 olduğunda rengi açılmaktadır. Renk değişim miktarı ile numune içindeki antioksidan madde düzeyi arasında ters orantılı bir ilişki bulunmaktadır. Ölçüm tekrarlanabilirliği %3'ün altında mükemmele yakındır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edilir.

3.5. Total Oksidan Seviyesi (TOS) Ölçümü

Serum TOS seviyesi Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında otoanalizörle (Beckman Coulter AU5800, ABD) Rel Assay Total Oksidan Status Test Kiti (Katalog No: RL0024, Lot No: HN23154O, Mega Tıp, Gaziantep, TÜRKİYE) kullanılarak ölçüldü.

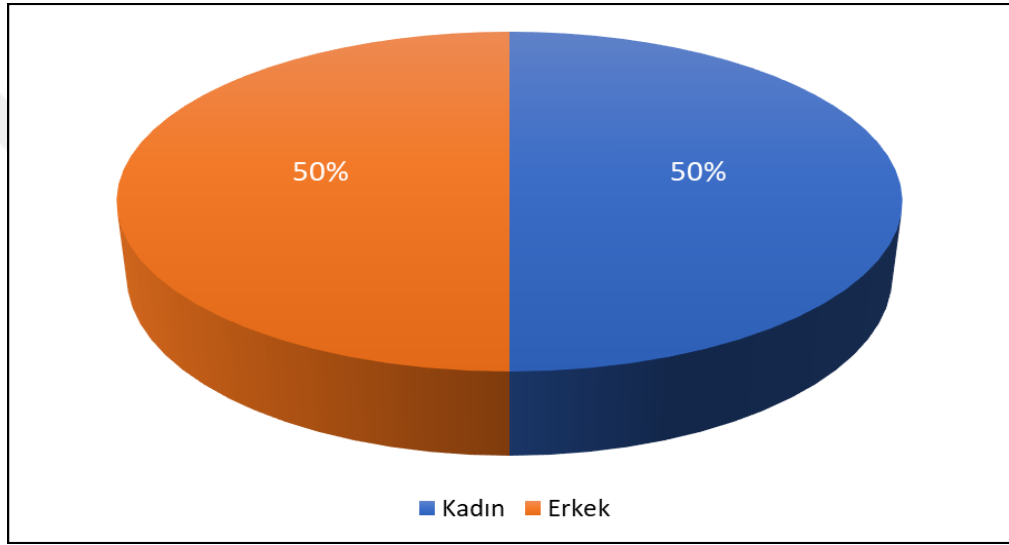
Numunelerin toplam oksidan durumu (TOS), Erel tarafından geliştirilen yeni bir otomatik ve kolorimetrik ölçüm yöntemi kullanılarak değerlendirildi [87]. Bu ölçüm yönteminde; örnekte bulunan oksidanlar, (Ferröz) Fe+2-o-dianisidine kompleksini, (Ferrik) Fe+3 iyonuna okside eder. Reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülleri oksidasyon reaksiyonunu arttırır. Fe+3 iyonu asidik ortamda ksilenol turuncusu (xylenol orange) ile renkli bir kompleks oluşturur. Renk şiddeti, örnekte bulunan oksidan moleküllerin miktarı ile ilişkilidir ve spektrofotometrik olarak ölçülebilir. Test hidrojen peroksit ile kalibre edilir ve okunan sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ eşdeğeri/L olarak ifade edilir.

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi, IBM SPSS v20.0 istatistik programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Dağılım testi için Shapiro-Wilk analizi kullanılmıştır. Kategorik ilişkiler için ki-kare testi düşük örnek sayısında Fisher's exact testi kullanılmıştır. Normal dağılan bağımsız 2 kategori Student t testi ile analiz edilmiştir. Normal dağılmayan bağımsız iki kategori Mann-Whitney U testiyle, üç veya daha fazla kategori ise Kruskall-Wallis testi ile, ardından anlamlılık görülürse ikili alt küme analizleri Mann-Whitney U testiyle yapılmıştır. Normal dağılan tüm bağımlı ölçümler Repeated Measures ANOVA ve Bonferonni post-hoc düzeltmesi ile beraber analiz edilmiştir. Normal dağılmayan bağımlı iki ölçüm Wilcoxon testiyle, üç veya daha fazla ölçüm ise Friedman testi ile, ardından anlamlılıkta ikili alt küme analizleri Wilcoxon testiyle yapılmıştır. Bağımlı kategorik incelemeler McNemar testi ile yapılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin korelasyonu Spearman sıra korelasyon testi ile analiz edilmiştir. Anlamlılık eşiği $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

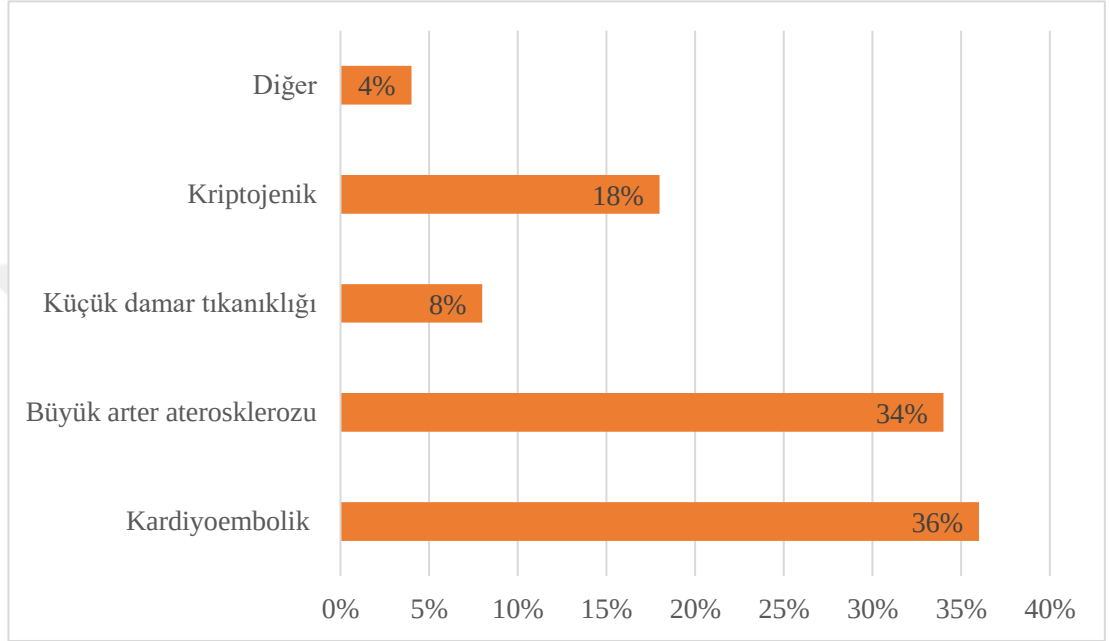
4. BULGULAR

Çalışmamıza inme semptomlarıyla Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran ve anamnez, muayene ve nöroradyolojik görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilerek iskemik inme tanısı kesinleşmiş ve nöroloji yoğun bakım ünitesine yatırışı yapılmış 50 hasta dahil edildi. Hastaların 25'i kadın (%50) 25'i erkek (%50) idi (Şekil 6). Yaşları 25-93 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 68.5 ± 25 idi.



Şekil 6: Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Tüm hastalar değerlendirildiğinde iskemik inmenin etyolojik alt grupları şu şekildeydi: Kardiyembolik inme (n=18) büyük arter aterosklerozu (n=17), küçük damar tıkanıklığı (n=4), kriptojenik inme (n=9) ve diğer nedenlere bağlı inme (n=2) (Şekil 7).



Şekil 7: İskemik inme etiyolojik alt gruplarının yüzdesel verileri

Çalışmaya alınan hastalara uygulanan tedavi yöntemleri tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6: Hastalara Uygulanan Tedavi Yöntemleri

Tedavi Yöntemi	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Endovasküler tedavi	30	60
tPA uygulaması	2	4
İşlem yapılmayanlar	18	36

4.1. Temel Değişkenlerin Cinsiyete Göre Analizi

Tablo 7: Kadınlar ve Erkekler Arasında Temel Özellikler Açısından Farklılıklar

<i>Değişkenler</i>	<i>Total</i>	<i>Kadın</i>	<i>Erkek</i>	<i>P</i>
Hasta sayısı	50 (100)	50 (25)	50 (25)	
Yaş	68.5 (25)	62.8 (18.4)	69 (22)	0.627
APACHE II	6.9 (9.1)	6.3 (7.8)	7.3 (9.6)	0.393
İnme Şiddeti				1.000
Hafif/Orta İnme (NIHSS < 16)	21 (42)	10 (40)	11 (44)	
Ağır inme (NIHSS ≥ 16)	29 (58)	15 (60)	14 (56)	
3.ay mRS				0.513
Tam bağımsız (mRS < 3)	29 (58)	15 (60)	14 (56)	
Bağımlı (3 ≤ mRS ≤ 5)	6 (12)	4 (16)	2 (8)	
Total Mortalite (mRS = 6)	15 (30)	6 (24)	9 (36)	0.538
İlk 10 gün mortalite	2 (4)	2 (8)	0 (0)	0.490
10 gün-3 ay arası mortalite	13 (26)	4 (16)	9 (36)	0.196
mRS = 6 & NIHSS ≥ 16	11 (22)	5 (20)	6 (24)	1.000
İnme subtipi				0.190
Kardiyoembolik inme	18 (36)	10 (40)	8 (32)	
Büyük arter ateroskleroza	17 (34)	7 (28)	10 (40)	
Küçük damar oklüzyonu	4 (8)	1 (4)	3 (12)	
Kriptojenik	9 (18)	7 (28)	2 (8)	
Diğer nedenlere bağlı inme	2 (4)	0 (0)	2 (8)	
Hemorajik Transformasyon	6 (12)	4 (16)	2 (8)	0.667
Mekanik Ventilasyon	6 (12)	4 (16)	2 (8)	0.667
Tedavi Şekli				0.339
Endovasküler tedavi	30 (60)	17 (68)	13 (52)	
tPA	2 (4)	0 (0)	2 (8)	
İşlem yok	18 (36)	8 (32)	10 (40)	

Tabloda veriler sayı (%), ortalama (standart sapma) veya medyan (çeyrekler arası aralık) olarak sunulmuştur.

Temel değişkenlerin cinsiyete göre analizi tablo 7’de gösterilmiştir. İşkemik inme geçiren kadınların yaş ortalaması 62.8 (± 18.4), erkeklerin yaş ortalaması 69 (± 22) olup istatistiksel olarak benzerdi ($p=0.627$). İnme alt tipleri arasında çalışmamızda en çok görülen kardiyembolik inme idi ($n=18$, %36). Kadın ve erkekler arasında inme subtipleri açısından anlamlı bir fark yoktu ($p= 0.190$). Tedavi açısından bakıldığında hastalara en çok endovasküler tedavi (%60) uygulandığı görüldü. Fakat cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.339$). Toplam 6 hastada mekanik ventilasyon ihtiyaı görüldü. (Kadınlarda $n=4$, %25, erkeklerde $n=2$, %8). Mekanik ventilasyon ihtiyaı kadınlarda yüzdesel olarak daha çok görülmesine rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aynı şekilde hemorajik transformasyon 4’ (%16) kadın, 2’si (%8) erkek 6 hastada görülürken, fark anlamlı değildi ($p=0.667$).

Hastaneye başvurudaki nörolojik defisitler NIHSS kullanılarak hesaplandı. NIHSS değerine göre hastalar ağır ve ağır olmayan inme olarak iki gruba ayrıldı. NIHSS < 16 olanlar hafif/orta inme grubunda, NIHSS ≥ 16 olanlar ise ağır inme grubunda değerlendirildi [126]. Hastalarımızın çoğunluğunu oluşturan ağır inme grubunda 29 hasta (%58) bulunmaktaydı. 21 (%42) hasta ise hafif/orta inme kategorisindeydi. İnme şiddetine göre cinsiyetler arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=1.000$).

Toplam mortalite sayısı 15 (%30), kadınlarda mortalite sayısı 6 (%24), erkeklerde mortalite sayısı 9 (%36) olarak görüldü ve kadın erkek cinsiyet arası toplam mortalitede anlamlı bir fark yoktu ($p=0.538$). Mortalite zamanlarına göre değerlendirildiğinde ilk 10 gün içinde vefat eden hasta sayısı 2 (kadınlarda $n=2$, %8 erkeklerde $n=0$, $p=0.490$) idi. 10 gün-3 ay arası mortalite sayıları ise erkeklerde yüzdesel olarak daha fazla (%36’ya %16, $p= 0.196$) olmasına rağmen fark, istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Hayatta kalan 35 hasta arasında mRS skoru inme başlangıcından sonraki 3. ayda değerlendirildi. mRS 3’n altında puan alanlar tam bağımsız grup, 3,4 ve 5 puan alan hastalar bağımlı grup olarak kategorize edildi. Tam bağımsız grupta 29 hasta (%58) (kadın $n=15$, %60, erkek $n=14$, %56) bağımlı grupta ise 6 (%12) hasta (kadın $n=4$, %16, erkek $n=2$, %8) olduğu görüldü ve cinsiyetler arası anlamlı fark saptanmadı ($p=0.513$).

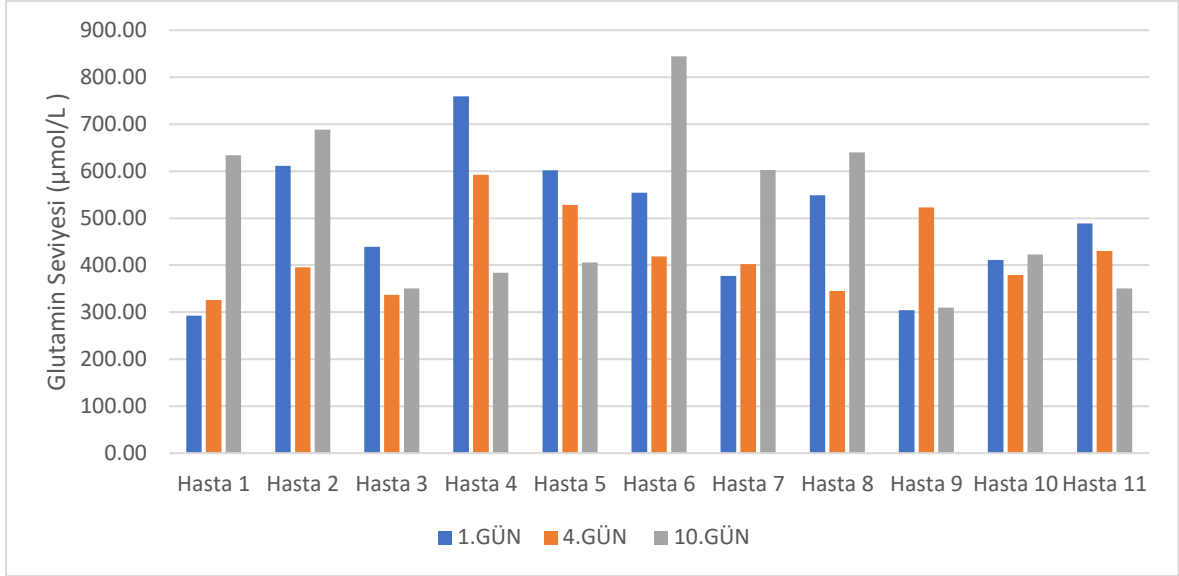
4.2. Glutamin Analizi Sonuçları

Tüm hastalarda yatışın 1., 4. ve 10. günü alınan kan örneklerinden glutamin düzeyi analiz edildi. Glutamin seviyesi $< 420 \mu\text{mol/L}$ ise düşük, $> 930 \mu\text{mol/L}$ ise yüksek kabul edildi [127]. Yoğun bakıma kabulde ölçülen glutamin değeri ortalama $611 (\pm 155.7)$ idi. Glutamin seviyesi $420 \mu\text{mol/L}$ 'nin altında olan 7 (%14) hasta vardı. 1(%2) hastada ise glutamin seviyesi $930 \mu\text{mol/L}$ 'nin üzerindedir. 4. gün glutamin ortalaması $600.8 (\pm 210.6)$, glutamin seviyesi düşük bulunan 7 (%14) kişi varken diğerleri normoglutaminemikti. Yoğun bakıma yatışın 10. gününde glutamin ortalaması $605.7 (\pm 137.8)$ idi. Glutamin seviyesi düşük bulunan 5 (%10) hasta varken diğerleri normoglutaminemikti. Hastaların 1., 4. ve 10. gün glutamin ortalamaları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.353$) (Tablo 8).

Tablo 8: Tüm Hastaların Günlere Göre Glutamin Düzeyi Ortalamaları

	<i>Ortalama</i>	<i>Standart Sapma</i>	<i>P</i>
1. gün glutamin ($\mu\text{mol/L}$)	611.0	155.7	0.353
4. gün glutamin ($\mu\text{mol/L}$)	600.8	210.6	
10. gün glutamin ($\mu\text{mol/L}$)	605.7	137.8	

Kritik hastalarda, hiperkatabolizmanın seyri neticesinde yoğun bakıma kabulden ziyade 4. ve 10. günlerde ölçülen glutamin düzeylerindeki azalma oldukça değerlidir. Buna göre 4. ve/veya 10. günde glutamin seviyesi $420 \mu\text{mol/L}$ 'nin altında olan 11 (%22) hasta vardı (Şekil 8).



Şekil 8: 4. ve/veya 10. günde glutamin seviyesi 420 µmol/L'nin altına düşen hastalarda gün bazında glutamin düzeyleri

Araştırmaya alınan tüm hastalar için günler arası glutamin düzeylerinin artma ya da azalma yönünde nasıl bir eğilim sergilediği değerlendirildi (Tablo 9). 1. güne kıyasla 4. günde glutamin düzeylerinin ortalama $30 (\pm 135.1)$ µmol/L azaldığı, 4. güne kıyasla 10. günde ise ortalama $24.7 (\pm 139.2)$ arttığı tespit edildi. 1-4. günler ve 4-10. günler arası değişimler birbiriyle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0.124$). Ayrıca tüm hastaların sonuçları baz alındığında 1. güne göre 10. günde glutamin düzeyleri ortalama $5.3 (\pm 149.8)$ µmol/L azalmıştı.

Tablo 9: Tüm Hastalarda Günler Arası Glutamin Düzeyi Değişimleri

				<i>P</i>
1-4	gün	glutamin	-30.0 (135.1)	0.124
değişimi (µmol/L)				
4-10	gün	glutamin	24.7 (139.2)	
değişimi (µmol/L)				
1-10	gün	glutamin	-5.3 (149.8)	
değişimi (µmol/L)				

Tabloda değerler ortalama (standart sapma) olarak sunulmuştur.

Tablo 10: Cinsiyetlere Göre Gün Bazında Glutamin Düzeyleri ve Günler Arası Değişim Miktarları

	<i>Kadın</i>	<i>P*</i>	<i>Erkek</i>	<i>P*</i>	<i>P**</i>
1. gün glutamin (µmol/L)	635.7 (171.3)		586.4 (137.3)		0.268
4. gün glutamin (µmol/L)	642.6 (252.4)	0.527	566.0 (111.8)	0.775	0.347
10.gün glutamin (µmol/L)	636.8 (139.0)		574.7 (132.0)		0.112
1-4 gün glutamin değişimi (µmol/L)	-39.7 (132.4)		-20.4 (139.8)		0.619
4-10 gün glutamin değişimi (µmol/L)	18.5 (168.2)	0.122	8.7 (143.7)	0.559	0.567
1-10 gün glutamin değişimi (µmol/L)	1.1 (160.1)		-11.7 (141.8)		0.766

Tabloda veriler ortalama (standart sapma) veya medyan (interquartile range) olarak sunulmuştur. P*: Değerlendirilen grupta 1., 4. ve 10. günlerdeki glutamin düzeylerinin karşılaştırmasına veya 1-4, 4-10. gibi günler arası değişim miktarlarına aittir. P**: kadınlar vs erkekler

Cinsiyetler arasında glutamin düzeylerinde farklılık olup olmadığını da değerlendirdik. Kadınlarda 1. gün glutamin ortalaması 635.7 (± 171.3) iken erkek cinsiyette 1. gün glutamin ortalaması 586.4 (± 137.3) idi. Cinsiyetler arasında 1. gün glutamin değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0.268$). 4. gün glutamin düzeyi ortalaması kadınlarda 642.6 (± 252.4), erkeklerde 566 (± 111.8) idi ve cinsiyetler arasında fark yoktu ($p=0.347$). 10. günde bakılan glutamin değerleri ise şöyleydi; kadınlarda 636.8 (± 139), erkeklerde 574.7(± 132), cinsiyetler arası anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.112$). Ayrıca kadınların 1.,4. ve 10 gün glutamin düzeyleri arasında ($p=0.527$) ve erkeklerin günler arası glutamin düzeyleri arasında ($p=0.775$) anlamlı bir fark yoktu (Tablo 10).

1. güne kıyasla 4. gün glutamin düzeylerinin kadınlarda 39.7 (± 132.4) µmol/L azaldığı, erkeklerde 20.4 (± 139.8) µmol/L azaldığı tespit edilmiştir. Cinsiyetler arasında 1 ve 4. günler arası glutamin düzeyi değişiminde istatistiksel bir anlamlılık

tespit edilemedi ($p=0.619$). 4. ve 10. günlerde ölçülen glutamin düzeyleri arasındaki değişim de analiz edildi. Kadınlarda 4. güne kıyasla 10. gün glutamin düzeyleri 18.5 (± 168.2) $\mu\text{mol/L}$ artarken, erkeklerde de 8.7 (± 143.7) $\mu\text{mol/L}$ artmıştı. Cinsiyetler birbiriyle karşılaştırıldığında 4. ve 10. gün arası glutamin düzeyi değişiminde istatistiksel bir anlamlılık yoktu ($p=0.567$) (Tablo 10).

Tedavi endikasyonları göz önünde bulundurularak hastaların bir kısmına işlem (tPA veya endovasküler tedavi) uygulanırken, bir kısmına işlem yapılmamıştır. İşlem yapılan hastaların kendi içinde ve işlem yapılmayan hastaların kendi içinde 1., 4. ve 10. gün glutamin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). İşlem yapılanlar ve işlem yapılmayanlar birbiriyle kıyaslandığında 1., 4. ve 10. gün glutamin düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). 1. güne kıyasla 10. gün glutamin düzeyleri işlem yapılan grupta 29.1 (± 146.3) artarken, işlem yapılmayan grupta ise 66.5 (± 139.5) $\mu\text{mol/L}$ azaldığı görüldü. Ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.028$) (Tablo 11).

Tablo 11: İşlem yapılan (tPA veya Endovasküler Tedavi) ve Yapılmayan Hastalarda Glutamin Düzeyleri

	<i>İşlem</i> <i>Yapılanlar</i> <i>(n=32)</i>	<i>P*</i>	<i>İşlem</i> <i>Yapılmayanlar</i> <i>(n=18)</i>	<i>P*</i>	<i>P**</i>
1. gün glutamin ($\mu\text{mol/L}$)	589.8 (169.5)		648.8 (122.8)		0.163
4. gün glutamin ($\mu\text{mol/L}$)	578.3 (130.3)	0.304	585.9 (130.6)	0.094	0.845
10.gün glutamin ($\mu\text{mol/L}$)	618.9 (145.3)		582.3 (123.7)		0.352
1-4 gün glutamin değişimi ($\mu\text{mol/L}$)	-11.5 (141.5)	0.245	29.1 (146.3)	0.221	0.180
4-10 gün glutamin değişimi ($\mu\text{mol/L}$)	40.6 (147.0)		-3.6 (122.9)		0.263
1-10 gün glutamin değişimi ($\mu\text{mol/L}$)	29.1 (146.3)		-66.5 (139.5)		0.028

Tabloda veriler, ortalama (standart sapma) veya medyan (interquartile range) olarak sunulmuştur. P: Değerlendirilen grupta 1., 4. ve 10. günlerdeki glutamin düzeylerinin karşılaştırmasına veya 1-4, 4-10. gibi günler arası değişim miktarlarına aittir. P**: İşlem yapılanlar vs işlem yapılmayanlar*

Glutamin düzeylerinin inme şiddeti ile ilişkisini değerlendirmek adına hastaları hafif-orta inme (NIHSS < 16) ve ağır inme (NIHSS ≥ 16) olmak üzere iki gruba ayırdık. Hafif-orta inme grubunun kendi içinde ve ağır inme grubunun kendi içinde 1., 4. ve 10. gün glutamin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Hafif-orta inme grubu ve ağır inme grubu birbiriyle kıyaslandığında 1.,4. ve 10. gün glutamin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Günler arası glutamin değişimlerine bakıldığında grupların kendi içinde ya da birbirleriyle kıyaslamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 12).

Hastaların serum glutamin konsantrasyonu, 420 $\mu\text{mol/L}$ nin altına düşmese bile 1. güne kıyasla 10. gün glutamin düzeyinde bariz bir azalma görülmesinin, katabolik hastalarda glutamin tükenmesini kısmen yansıtabileceğini düşündük. Bu sebeple 10. gün glutamin düzeyi 1. güne kıyasla en az 100 $\mu\text{mol/L}$ azalan hastaları değerlendirdik. Hafif-orta inme grubunda 8 (%38.1), ağır inme grubunda 8 (%27.6) hastada 10. gün glutamin düzeyi 1. güne kıyasla 100 $\mu\text{mol/L}$ 'den daha fazla düşmüştü. Fakat iki grup kıyaslandığında aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.543$) (Tablo 12).

Tablo 12: İnme Şiddeti ve Glutamin Düzeylerinin Karşılaştırılması

		<i>NIHSS < 16</i>	<i>P*</i>	<i>NIHSS ≥ 16</i>	<i>P*</i>	<i>P**</i>
1. gün glutamin (µmol/L)		650.1 (144.3)		582.8 (159.8)		0.126
4. gün glutamin (µmol/L)		602.8 (119.1)		604.7 (248.9)		0.331
			0.233		0.394	
10.gün glutamin (µmol/L)		601.6 (147.7)		608.7 (132.7)		0.861
1-4 gün glutamin değişimi (µmol/L)		-47.3 (122.0)		-17.5 (144.6)		0.435
			0.278		0.214	
4-10 gün glutamin değişimi (µmol/L)		-1.2 (123.5)		43.5 (148.8)		0.253
1-10 gün glutamin değişimi (µmol/L)		-48.5 (156.2)		26.0 (139.3)		0.089
1-10 günler arası glutamin düzeyinde azalma görülenler (≥ 100 µmol/L)		8 (%38.1)		8 (%27.6)		0.543

Tabloda veriler sayı (%), ortalama (standart sapma) veya medyan (interquartile range) olarak sunulmuştur. *P**: Değerlendirilen grupta 1., 4. ve 10. günlerdeki glutamin düzeylerinin karşılaştırmasına veya 1-4, 4-10. gibi günler arası değişim miktarlarına aittir. *P***: NIHSS <16 vs NIHSS ≥ 16

Glutamin düzeylerini 3 aylık mortaliteye göre değerlendirdiğimizde 1. gün ve 10. gün glutamin düzeyleri exitus olan grupta hayatta kalanlara göre anlamlı derecede daha düşüktü. (sırasıyla p değerleri 0.020, 0.004).

Hayatta kalan hastalarda 1.günden 4. güne glutamin ortalamaları 44 (±142.4) µmol/L azalırken, 4. günden 10. güne 41.7 (±132.2) µmol/L artış gösterdiği saptandı. Ve günler arası bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.038) (Tablo 13).

Tablo 13: Glutamin Düzeyleri ve Mortalite Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

	<i>Hayatta Kalanlar</i>	<i>P*</i>	<i>Exitus</i>	<i>P*</i>	<i>P**</i>
1. gün glutamin (µmol/L)	647.1 (139.8)		527.0 (162.9)		0.020
4. gün glutamin (µmol/L)	603.1 (125.0)	0.120	529.6 (127.8)	0.934	0.072
10.gün glutamin (µmol/L)	644.8 (118.8)		514.6 (139.5)		0.004
1-4 gün glutamin değişimi (µmol/L)	-44 (142.4)	0.038	2.6 (114.1)	0.746	0.229
4-10 gün glutamin değişimi (µmol/L)	41.7 (132.2)		-15.0 (151.4)		0.220
1-10 gün glutamin değişimi (µmol/L)	-2.3 (142.2)		-12.4 (171.4)		0.842
1-10 günler arası glutamin düzeyinde azalma görülenler (≥ 100 µmol/L)	11 (%31.4)		5 (%33.3)		1.000

Tabloda veriler sayı (%), ortalama (standart sapma) veya medyan (interquartile range) olarak sunulmuştur. P*: Değerlendirilen grupta 1., 4. ve 10. günlerdeki glutamin düzeylerinin karşılaştırmasına veya 1-4, 4-10. gibi günler arası değişim miktarlarına aittir. P**: 3.ay mRS <6 vs. 3.ay mRS=6

4.3. TAS ve TOS Düzeyleri

Çalışmaya alınan tüm hastaların TAS değeri ortalaması 1.22 (±0.51) mmol Eq/L olup referans aralığındaydı. TOS değeri ortalaması 23.0 (±17.2) µmol Eq/L olup normal değerinin oldukça üzerindeydi. TOS değeri için referans aralığı olarak kit üreticisinin belirlediği 4.00-6.00 µmol Eq/L aralığı, TAS değeri için ise 1.20-1.50 mmol Eq/L baz alındı.

NIHSS değerine göre inme şiddeti açısından iki gruba ayrılan hastalar arasında (hafif-orta inme (NIHSS < 16) ve ağır inme (NIHSS ≥ 16)) TAS ve TOS düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p değerleri 0.992, 0.191) (Tablo 14).

Mortalite ile oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde de hayatta kalan hastalar ve exitus olan grup arasında TAS ve TOS düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla p değerleri 0.307, 0.857) (Tablo 14).

Tablo 14: Oksidatif Stres Parametrelerinin NIHSS ve Mortalite ile İlişkisi

	<i>Hayatta Kalanlar</i>	<i>Exitus</i>	<i>P</i>	<i>NIHSS < 16</i>	<i>NIHSS ≥ 16</i>	<i>P</i>
TAS (mmol Eq/L)	1.22 (0.29)	1.34 (0.52)	0.307	1.25 (0.31)	1.21 (0.50)	0.992
TOS (µmol Eq/L)	24.9 (14.0)	22.1 (30.8)	0.857	22.3 (12.5)	25.9 (19.6)	0.191

Tabloda veriler ortalama (standart sapma) olarak sunulmuştur.

NIHSS sürekli değişken olarak oksidatif stres parametreleri ile karşılaştırıldığında korelasyon anlamsız görüldü ($p>0.05$) (Tablo 14).

Tablo 15: Oksidatif Stres Parametreleri ve NIHSS Arasındaki Korelasyon İlişkisi

	<i>NIHSS</i>
	<i>P</i>
TAS	0.817
TOS	0.153

5. TARTIŞMA

Yoğun bakım hastaları, multidisipliner, özellikli ve hastaya özgü tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyar. Bu tedavinin en önemli parçalarından birisi de yeterli ve dengeli beslenmedir. Kritik hastalar, kronik halsizlikten ve çeşitli beslenme kısıtlamalarından (örn. bilinç kaybı durumu, gastrointestinal rahatsızlıklar ve/veya çığnemeyle ilgili problemler) muzdariptirler. Bu sebeplerle gelişen malnütrisyon, iyileşme süresinin uzamasına, hastanede yatış süresinin uzamasına, inflamasyonda artışa, yara iyileşmesinde gecikmeye, bağışıklık fonksiyonunun azalmasına neden olur. Bu hasta grubunda endojen protein depolarının kaybı ve vücut kas kitlesinde kayıpla giden şiddetli bir katabolizma ortaya çıkar. Ve tüm bunların bir araya gelmesi yoğun bakımda kalış ve invaziv mekanik ventilasyon süresinin uzamasına, hastane enfeksiyonlarının ortaya çıkmasına, enfeksiyonlara bağlı sepsis, şok ve ölümlerin görülmesine neden olur [128, 129].

Bu bağlamda artık yoğun bakım ünitelerinde standart beslemenin ötesinde, hastanın bağışıklık fonksiyonlarını güçlendirmek adına çeşitli besinlerle güçlendirilmiş bir beslenme desteği benimsenmekte ve bu beslenme biçimine de immünonütrisyon denilmektedir. Glutamin son yıllarda önemli sayıda araştırmaya konu olan immünonütrientlerden birisidir. Glutaminin bir immünonütrient olarak çokça araştırılmasının ardındaki mantık tezin giriş bölümünde bahsedilen çok önemli fizyolojik rolleri sebebiyledir. İkinci en önemli nedeni ise kritik hastalık koşullarında eksikliğinin ortaya çıktığına inanılmasıdır.

Glutamin, kritik hastalık dönemlerinde koşullu esansiyel bir amino asit olarak kabul edildiğinden yetişkin YBÜ popülasyonları arasında hasta beslenmesinde takviye olarak kullanımı yaygınlaşmıştır. Bununla birlikte, glutamin takviyesinin güvenliği konusunda farklı sonuçlar gösteren çalışmalar mevcuttur. Örneğin 2013 yılında Reducing Deaths due to oxidative stress (REDOXS) çalışması endişe verici sonuçlarla yayınlanmıştır [130]. Bu çalışmada glutamin takviyesinin mortaliteyi artırabileceği gösterilmiştir. Fakat çalışmanın glutamin takviyesi için kontrendikasyon oluşturan çoklu organ yetmezliği bulunan hastalar üzerinde yapıldığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Öte yandan bu çalışma ile artık yoğun bakım ünitesinde yatan farklı

diagnostik kategorideki hastalarda glutamin takviyesi verilmeden önce glutamin düzeyi ölçülmesi konusunda bir fikir oluşmuştur. Ve bu yöndeki araştırmalara duyulan ihtiyaç artmıştır.

Bizler bu çalışmayla nöroloji yoğun bakım ünitesinde yatan iskemik inme hastalarında serum glutamin düzeyini analiz etmeyi ve glutamin düzeyi ile hastalık şiddeti ve kötü klinik sonuç arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamız iskemik inme hastalarında glutamin seviyesini araştıran ilk çalışmadır.

Literatürde ağırlıklı olarak glutamin düzeylerini yoğun bakıma kabulün ilk gününde ya da sonraki günlerde yalnızca bir kez ölçen çalışmaların olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise glutamin düzeyleri yoğun bakıma kabulün ilk gününde ve glutamin seyrini daha net görebilmek için 4. ve 10. günlerde değerlendirilmiştir ve bu çalışmamızın en güçlü yanlarından biridir.

Literatür incelendiğinde kritik hastalarda yoğun bakım ünitesine kabul sırasında düşük plazma glutamin prevalansı (<400-420 $\mu\text{mol/L}$) [15, 22] %31-65 arasında değişmektedir.

Bir eğitim hastanesinin yoğun bakım ünitesine elektif olmayan bir şekilde kabul edilen 80 kritik hastanın dahil edildiği bir çalışmada, plazma glutamin düzeyi <420 $\mu\text{mol/L}$ olan hasta sayısı 25 idi. Ve bu çalışma grubunun %31'ini oluşturmaktaydı. Aynı çalışmada plazma glutamin düzeyi <420 $\mu\text{mol/L}$ olan hastalar ve $\geq 420 \mu\text{mol/L}$ olan hastalar arasında hastalık skorları ve hastane mortalitesi karşılaştırılmış. Ve düşük glutamin seviyesi gösteren hastaların çoğunlukla şoktaki hastalar olduğu ve mortalite oranlarının daha yüksek olduğu (%60'a karşı %29) bildirilmiştir [22].

Benzer şekilde Rodas ve ark. tarafından yürütülen çoklu organ yetmezliği bulunan 174 yoğun bakım hastasının dahil edildiği bir çalışmada, numune alımı yoğun bakıma kabulün ilk gününde yalnızca bir kez yapılmıştır. 76 hastada plazma glutamin düzeyinin <420 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altında olduğunu bildirmişlerdir. Ve bu çalışma grubunun %44'ünü oluşturmaktaydı [15].

Çalışmamıza benzer şekilde çoklu glutamin analizi yapılan bir çalışmada Pérez ve arkadaşları 100 kişiden oluşan bir yoğun bakım hasta grubunda, plazma glutamin düzeyini değerlendirdiklerinde yoğun bakıma kabulün ilk gününde hastaların

%60'ında glutamin eksikliği olduğunu bildirmişlerdir. Glutamin seviyeleri 6. gün tekrar değerlendirildiğinde hastaların %48'inde glutamin seviyeleri düşük kalmaya devam etmiştir [112].

Buter ve ark. tarafında yürütülen, başka bir çalışmada yoğun bakım ünitesine elektif cerrahi sonrası kabul edilen ve nonelektif yoğun bakım hastalarının glutamin düzeyleri karşılaştırılmış. Ve toplam hasta grubunun %65'inde hipoglutaminemiye rastladıklarını bildirmişlerdir. Ayrıca nonelektif gruptaki hastalarda elektif cerrahi grubuna göre daha düşük glutamin seviyeleri bulduklarını bildirmişlerdir. İki grup arasındaki farkın nedenini elektif cerrahi hastalarının enfeksiyon geçirme olasılıklarının daha düşük olmasına bağlamışlar, ek olarak nonelektif hastaların katabolik stres dönemlerinin daha uzun sürmesinin glutamin düzeylerinde daha çok düşüşe yol açabileceği şeklinde yorumlamışlardır [119].

Blaauw ve arkadaşları tarafından Güney Afrika'da üç yoğun bakım ünitesinin birlikte katılımıyla gerçekleştirilen bir çalışmada 330 kritik yoğun bakım hastasının başvuru anında düşük glutamin ($<420 \mu\text{mol/L}$) düzeyi prevalansı %58.5 olarak bulunmuştur. En düşük glutamin seviyesi gösteren hastaların politravma ve sepsis hastaları olduğunu, en yüksek seviyelerin ise akut karaciğer yetmezliği tanısı alan hastalarda görüldüğünü bildirmişlerdir [120].

Engel ve arkadaşlarının cerrahi yoğun bakım ünitesinde yatan 39 multipl travma hastasında yaptıkları bir çalışmada hastaların 16'sında plazma glutamin düzeyleri düşük ($<420 \mu\text{mol/l}$) bulunmuştur. Bu da hastaların %41'ine karşılık gelmektedir [121].

Tsujimoto ve arkadaşlarının 214 yoğun bakım hastasında yaptıkları bir çalışmada 71 hastada glutamin düzeyi düşük saptanmıştır. Sonuçlara göre çalışmaya dahil edilenler arasında hipoglutaminemi prevalansı %33 idi [124].

Bizim çalışmamızda ise 50 kişiden oluşan iskemik inme tanılı hasta grubumuzda 1.gün 7 hastada (%14) glutamin düzeyi düşüktü ($<420 \mu\text{mol/l}$). Literatüre baktığımızda yoğun bakıma kabulde %14 olarak bulduğumuz hipoglutaminemi prevalansımız diğer araştırmaların sonuçlarına göre daha düşüktür. Oluşan bu farklılığın sebebi diğer çalışmalara konu olan hastalar ve bizim hastalarımız arasındaki

diagnostik farklılıktan kaynaklanıyor olabilir. Diğer çalışmalara dahil edilen nonelektif yoğun bakım hastalarında kritik bir hastalığın başlangıcı ile yoğun bakım ünitesine kabul arasındaki süre genellikle uzundur. Ve katabolik süreçleri nispeten uzun sürer. Oysa iskemik inme hastalarının hayatta kalabilmesi ve en az sekelle iyileştirilebilmesi için inme tedavisi saatler içerisinde gerçekleştirilmektedir. Muhtemelen katabolik süreç, tedaviden fayda gören hastalarda yavaşlamaktadır. Bu nedenle glutamin tükenmesi ve kan dolaşımında eksikliğin oluşması diğer kritik yoğun bakım hastalarına göre daha az görülüyor olabilir.

Literatürdeki diğer çalışmalar incelendiğinde pek çok çalışmanın kritik hastalarda glutamin düzeyini yalnızca yoğun bakım ünitesine kabulde değerlendirdiği görülmektedir. Çalışmamızda glutamin ölçümlerini, daha doğru değerlendirebilmek adına yoğun bakım ünitesine kabulde, 4. ve 10. günlerde olmak üzere 3 kez tekrar ettik. Bu özelliği, çalışmamızı diğer çalışmalardan ayıran en güçlü yönlerinden birisidir. Kritik hastalardaki hiperkatabolizmanın seyri neticesinde yoğun bakıma kabulden ziyade 4. ve 10. günlerde ölçülen glutamin düzeylerindeki düşüklük oldukça değerlidir. Çalışmamızda 4. ve/veya 10. günde glutamin seviyesi 420 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altında olan 11 (%22) hasta vardı. Glutamin seviyesi düşük gelen bu 11 hastanın 8 (%72.7)'inde NIHSS 16 ve üzerinde olup ağır inme kategorisindeydi. Ayrıca bu 8 hastanın tamamı proksimal damar tıkanıklığı olup 5 tanesi endovasküler tedavi işlemine alınmış ve anlamlı rekanalizasyon sağlanmıştır. Glutamin düzeyi düşük gelen ama proksimal damar tıkanıklığı ve ağır inme kategorisinde yer almayan bir hasta serebellar enfarkt ile takip edilmiştir. Hastada şiddetli bulantı kusma şikayetleri olduğundan nütrisyonel destek açısından hedef kalori ve protein düzeyine ulaşamadığı düşünülmüştür. Bu hastada kan glutamin düzeyindeki düşüklüğün sebebi bu olabilir. Çalışmamızda iskemik inme tanılı hastalarımızın %22'sinde glutamin seviyesi 420 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altında olup bu hastalarımızın %72.7'si ağır inme kategorisindeydi.

Katabolik durumlarda glutamin tükenmesinin sebebi karaciğer gibi hayati splanknik organ hücrelerinin ve immun sistem hücrelerinin çoğalması, farklılaşması ve işleyişini sürdürebilmesi için kasta bu bölgelere glutamin akışına bağlanır [13, 131]. Başlangıçta kayıpları telafi etmek için kasta de novo glutamin sentezi artsa da

katabolizma devam ettikçe sentezin %48'e kadar düştüğü gösterilmiştir. Glutamin de novo sentezinin tüketim hızına yetişemediğini gösterebilmek için kararlı izotop çalışmaları da yapılmıştır. Ve kritik hastalıkta plazmada de novo glutamin ortaya çıkma oranının artan proteolize rağmen artmadığı bildirilmiştir [131] [11]. Bu da de novo sentezde potansiyel bir kusura işaret etmektedir. Kas glutamin sentezi α -ketoglutarat sentezi için yeterli karbon iskeleti kaynaklarının yanı sıra dallı zincirli aminoasitlerin de yeterli mevcudiyetini gerektirir. Oysaki aminoasitler katabolik koşullar altında akut faz reaktanlarının sentezine ve karaciğerde glukoneogeneze yönlendirilir. Bu nedenlerle glutamin sentezi yetersiz kalmaktadır.

Literatürde yoğun bakım hastalarının bir kısmında ise normalin üzerinde glutamin seviyelerinin ($> 930 \mu\text{mol/L}$) olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Heyland ve ark. çalışmalarında multipl organ yetmezliği olan yoğun bakım hastalarının %15'inde normal değerlerin üstünde bir glutamin düzeyi tespit etmişlerdir [130]. Blaauw ve arkadaşları 330 yoğun bakım hastasını dahil ettikleri bir çalışmada hastaların %14,2 'sinde normalin üstünde bir glutamin düzeyi tespit etmişlerdir [120]. Benzer şekilde Tsujimoto ve arkadaşlarının 214 yoğun bakım hastasını dahil ettikleri çalışmalarına göre hastaların %14 'ünde plazma glutamin düzeyinin normal değerinin üzerinde olduğunu tespit etmişlerdir. [124]

Nienaber ve arkadaşlarının 60 karma tanılı yetişkin YBÜ hastasının dahil edildiği çalışmalarında hastaların %6.2 'sinde plazma glutamin düzeyinin normal değerlerden yüksek olduğunu bildirmişlerdir [118].

Bizim çalışmamızda ise 50 kişiden oluşan iskemik inme tanılı hasta grubumuzda yoğun bakıma kabul sırasında 1 (%2) hastada glutamin düzeyi yüksekti.

Bazı hastalarda glutamin değerlerinin normal seviyesinin üstünde görülmesinin nedeni hasarlı kas hücrelerinden amino asitlerin artan salınımıyla ilişkili olabilir. Metabolik stres sırasında, organlar arası önemli miktarda glutamin akışı meydana gelir. Kasan salınan glutamin, çoğalma, farklılaşma ve yeterli fonksiyon gösterebilmek için glutamine ihtiyaç duyan immün hücreler ve bağırsak mukoza hücrelerinin artan taleplerini karşılamak zorundadır [132]. Kasan artan salınım başlangıçta normal, hatta yüksek plazma konsantrasyonlarıyla ilişkilendirilebilir. Daha önce yüksek glutamin seviyelerinin yüksek kreatinin kinaz ($>150 \text{ IU/l}$) seviyeleriyle

ilişki olduğu bulunmuştur [22]. Glutamin yüksekliğinin bir diğer nedeni normal şartlarda kan dolaşımından önemli miktarda glutamin alımı yapan karaciğerde fonksiyon bozukluğu görülmesidir [133]. Benzer şekilde böbrek yetmezliği bulunan hastalarda, böbreklerin glutamin kullanımında azalma olabilir ve bu da plazma glutamin seviyelerinin artmasına neden olabilir. Çalışmamıza karaciğer ve böbrek yetmezliği bulunan hastaları dahil etmediğimizden, normalin üzerinde glutamin seviyesi bulunan hasta oranımız diğer çalışmalara göre oldukça düşüktür.

Literatürde düşük plazma glutamin seviyelerinin artan mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. 80 kritik yoğun bakım hastasında yapılan bir çalışmada düşük plazma glutamin düzeyi ile hastane mortalitesi arasında anlamlı bir ilişki bulundu [22]. Rodas ve ark. yakın zamanda plazma glutamin seviyeleri ile mortalite arasında U şeklinde bir eğri ilişkisi olduğunu bildirmiştir; bu çalışma ile hem düşük hem de çok yüksek plazma glutamin seviyeleri artan mortalite ile ilişkilendirilmiştir [15]. Biz de çalışmamızda yoğun bakım ünitesine kabul sırasında ve 10. gün glutamin düzeylerinin, ölen hastalarda hayatta kalanlara göre anlamlı derecede daha düşük olduğunu tespit ettik (sırasıyla p değerleri 0.020, 0.004). Glutamin seviyeleri ile mortalite arasında bulduğumuz ilişki literatürdeki çalışmaları desteklemektedir.

Düşük glutamin seviyesinin mortaliteyle direkt ilişkili olmasının sebebi glutaminin çok önemli fizyolojik rolleriyle ilişkilidir. Glutaminin tükenmesi bağışıklık sisteminin işleyişini zayıflatır. Düşük glutamin seviyeleri bağırsak dokusunda villus yüksekliğinde azalma, sıkı bağlantıların zayıflaması, bağırsak bariyerinde bozulma ve neticede bakteriyel translokasyonda artış ile ilişkilidir[134]. Glutamin yetersizliği dokularda glutamin kullanımını sınırlandırır, nükleik asit sentezini olumsuz etkileyeceği için hücre çoğalmasını engeller. Glutasyon üretimi yavaşlayacağından redoks dengesi bozulur. İmmün sistem fonksiyonlarını zayıflatıp antimikrobiyal cevabın bozulmasına sebep olur. Tüm bunlar glutamin konsantrasyonlarındaki azalmanın mortalitede artışla ilişkili olmasının muhtemel sebepleridir.

Literatürde hastalığın şiddeti ile plazma glutamin düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen farklı çalışmalar mevcuttur. Birçok çalışmaya göre hipoglutaminemi ile yoğun bakım hastalarında hastalık şiddetini gösteren APACHE II (Acute Physiology

and Chronic Health Evaluation, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi) skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [15, 22, 121, 124]. Bununla birlikte, hipoglutaminemi prevalansının çok yüksek olduğu bazı çalışmalarda ise düşük plazma glutamin seviyesi ile yüksek APACHE skorları arasında anlamlı bir korelasyon olduğu bildirilmiştir [119, 120]. Çalışmamızda, nöroloji yoğun bakım ünitesinde yatan iskemik inme hastalarında inme şiddetini gösteren NIHSS değeri ile glutamin düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. NIHSS değerleri ile glutamin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

Daha önceki çalışmalarda, sağlıklı bireylerin belirli yaş kategorilerinde plazma glutamin düzeylerinin cinsiyetle önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur [135]. Bizim çalışmamızda ise cinsiyetler arasında glutamin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Çalışmamız Viggiano ve ark. cinsiyet farklılığının glutamin düzeylerini etkilemediğini bildiren çalışmasını desteklemektedir [136].

Çalışmamızın sınırlılığı veriler tek merkezden toplandığı için örneklem büyüklüğümüzün kısıtlı olmasıydı. Buna rağmen diğer çalışmalardan farklı olarak glutamin ölçümlerini yoğun bakıma yatışın farklı günlerinde üç kez analiz etmemiz glutaminin seyrini izleyebilmemiz açısından oldukça faydalıydı. Ve glutamin seviyesini dramatik şekilde değiştirebilecek böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği olan hastaları dışlamamız çalışmamızın güçlü yönleriydi.

Sonuç olarak bir kısım iskemik inme hastasında glutamin seviyesinin düştüğü görülmüştür. Glutamin seviyesi düşen iskemik inme hastalarının %72.7'sinin ağır inme kategorisinde olduğu saptanmıştır. Bu sebeple, özellikle ağır inme kategorisindeki hastalarda glutamin eksikliği bulunabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca düşük glutamin seviyelerinin mortalite ile anlamlı bir ilişkisinin olduğunun tespit edilmesi nedeniyle, glutamin seviyesi düşük hastalara glutamin takviyesi verilmesinin hayat kurtarıcı olabileceği düşüncesindeyiz. Bu nedenle iskemik inme hastalarında glutamin düzeylerini değerlendirecek daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmadaki bir diğer amacımız iskemik inme hastalarında TAS ve TOS düzeylerinin inme şiddeti ile ilişkisini değerlendirmektir.

İskemik inme, serebrovasküler olayların yaklaşık %87' sini oluşturan ve küresel düzeyde uzun vadeli sakatlığın önde gelen nedeni olan, en yaygın inme türüdür[137, 138]. İnme tedavisinin en zorlu yanlarından biri, beyin hasarı derecesini minimumda tutabilmek için, hastaların vaktinde ve tam tedavi alabilmesini imkansız kılacaktır oldukça kısa bir terapötik aralığa sahip olmasıdır. İskemik inme beyne giden damarlarda oluşan bir tıkanıklık nedeniyle, ilgili beyin bölgesinin yeterince oksijenlenememesi sonucu oluşur. Yeterli kan akımı ulaşmayan bölgede hızlıca hücre ölümü başlar ve çekirdek çevresindeki bölgede de zarar verici mekanizmalar harekete geçer. Bu mekanizmalar hücre ölümünü başlatabilir ve özellikle nöronlarda bir dizi karmaşık biyokimyasal olay meydana gelir [139]. Beyne giden perfüzyonun azalması anoksik bir ortam oluşturur. Bu anoksik durumun sonucu, yüksek enerjili fosfatların üretimindeki düşüştür [140]. ATP eksikliğine bağlı oluşan membran depolarizasyonu glutamat gibi uyarıcı amino asitlerin hücre dışı boşluğa salınımını tetikler [141]. Glutamat, reseptörlerine etki ederek nöronlarda kalsiyum yükünün artmasına neden olur. Artan kalsiyum seviyesi, nöron ölümüne giden mekanizmaları başlatır [142]. Artan hücre içi Ca^{2+} , mitokondrinin yıkıcı ROS üretmesine neden olur. Beyinde antioksidan düzeyi düşük olduğundan, nöronlar oksidatif strese karşı vücudun diğer hücrelerine göre daha hassastır[143].

Oksidatif stresin kanser, diyabet, çeşitli nörolojik ve kardiyovasküler hastalıklar ateroskleroz gibi pek çok hastalığın patogenezinin sorumlu olduğu bilinmektedir [74]. Bu sebeple oksidatif stres parametreleriyle ilgili çalışmaların sayısı oldukça fazladır. İnme hastalarında oksidan ve antioksidan düzeyleri çokça çalışılmasına rağmen özellikle patogenezindeki rolleri hala tartışmalıdır. Çalışmamızda iskemik inme hastalarında oksidatif stres parametrelerinin, inme şiddeti ile ilişkisini araştırdık. TOS düzeyi ortalaması $23.0 (\pm 17.2) \mu\text{mol Eq/L}$ olup normal değerinin çok üstündeydi. TAS düzeyi ortalaması ise $1.22 (\pm 0.51) \text{mmol Eq/L}$ olup referans aralığında olmasına rağmen alt sınıra daha yakındı. Buna göre hastalarda bariz olarak TOS değerlerinin yüksek olduğu görülmektedir. Bu bulgular iskemik inme tanılı hastalarımızda oksidatif stresin geliştiğini gösterebilir. Oksidatif stres parametreleri ile NIHSS skoru arasında ise anlamlı bir korelasyon yoktu ($p > 0.05$).

Sağlıklı bireylerde antioksidan aktivite serbest radikal oluşumu ile dengededir ancak reaktif oksijen türleri ile antioksidan aktivite arasındaki denge iskemi

durumunda oksidatif strese neden olan serbest radikallere kayar [144]. Çalışmamızda oksidan düzeylerinin artması bu sonucu desteklemektedir.

Parizadeh ve ark. 120 inme tanılı hasta ve 80 kişilik kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada inme hastalarında serum prooksidan/antioksidan değerlerinin yükseldiğini, bu durumun artmış oksidatif stres durumunu gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca oksidatif stres parametrelerinin 6 aylık prognozu öngörmeye yararlı olmadığını belirtmişlerdir [145].

Atik ve ark. çalışmalarında iskemik inme hastalarında TOS düzeylerinin arttığını TAS düzeylerinin ise sağlıklı gruba göre değişmediğini göstermişlerdir. İskemik inmede oksidatif stresin oksidanlar lehine bir artıştan kaynaklandığını bildirmişlerdir [146].

Aygul ve ark. farklı oksidan ve antioksidan parametrelerini analiz ederek yaptıkları bir çalışmayla iskemik inme patogeneğinde oksidatif stresin rol oynadığını göstermişlerdir [147].

Menon ve ark. akut iskemik inmeli hastalarda kontrollere göre lipit oksidasyonunu gösteren MDA düzeyini daha yüksek, TAS düzeyini ise daha düşük bulmuşlardır. NIHSS değeri ile MDA ve TAS düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını bildirmişlerdir [148].

İçme ve ark. iskemik inme hastalarında TAS , TOS ve OSI değerleri ile NIHSS skoru arasında anlamlı fark bulamamışlardır [149]. Benzer şekilde Karaaslan ve ark. iskemik inme tanılı hastaları dahil ettikleri çalışmalarında TAS ve TOS düzeyleri ile NIHSS skoru arasında korelasyon bulunmadığını bildirmişlerdir [150]. Bizim çalışmamız da literatürdeki bu çalışmaların sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Literatürdeki farklı sonuçlar farklı oksidatif stres parametrelerinin çalışılmasından, analiz yöntemlerindeki farklılıktan veya ölçüm zamanlarındaki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Öncelikle veriler tek merkezden, sınırlı sayıda hastayla toplandığı için bulgularımızın istatistiksel gücü zayıftır. Ve oksidatif stres parametrelerinin iskemik inmeli hastalardaki düzeylerinin daha objektif yorumlanabilmesi için bir kontrol grubumuz yoktu.

Sonuç olarak TAS ve TOS düzeylerinin NIHSS skoru ile değerlendirdiğimiz inme şiddeti ile arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmaması oksidan ve antioksidan düzeylerinin inme şiddetini belirlemede etkili olmadığını düşündürmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İnme hastalarında akut stres cevabının bir bileşeni olarak kan dolaşımında glukagon, katekolamin, kortizol gibi hormon seviyeleri yükselir, interlökinler ve akut faz proteinleri artar. Bu stres yanıtı kas ve yağ dokusunun katabolik yıkımına neden olur. Sonuçta artan proteoliz ile kas dokusundan glutamin gibi çeşitli aminoasitler salınır ve ihtiyacı olan diğer dokular tarafından hızla kandan alınır. Sentez hızı artan talebi karşılayamadığı için de kritik hastalarda glutamin eksikliği oluşabilir. Biz çalışmamızda iskemik inme tanılı hastalarımızda glutamin düzeylerini incelemeyi amaçladık.

İskemik inme beyne giden damarlarda oluşan bir tıkanıklık nedeniyle, ilgili beyin bölgesinin yeterince oksijenlenememesi sonucu oluşur. Yeterli kan akımı ulaşmayan bölgede hızlıca hücre ölümü başlar ve çekirdek çevresindeki bölgede de zarar verici mekanizmalar harekete geçer. İskemi ve reperfüzyon sırasında serbest radikal üretimi artar. Oluşan reaktif oksijen radikalleri hücresel yapılara zarar vererek hücreyi ölüme sürükler. Organizmada oksidan antioksidan dengesinin bozulmasıyla oksidatif stres oluşur. Çalışmamızda iskemik inme tanılı hastalarımızda oksidatif stres parametrelerinden TAS ve TOS düzeylerini incelemeyi amaçladık.

Bu çalışmada 50 iskemik inme tanılı hastadan alınan kan örneklerinden glutamin, TAS ve TOS düzeyleri çalışıldı. Ayrıca hastaların inme şiddeti NIHSS skoruna göre değerlendirildi. Glutamin düzeylerinin NIHSS skoruyla ve mortalite ile ilişkisi, TAS ve TOS düzeylerinin de NIHSS skoru ile ilişkisi incelendi.

- Hastaların %14 (n=7) ‘ünde yoğun bakıma kabul sırasında glutamin düzeyinin düşük olduğu tespit edildi.
- 4. ve/veya 10. günde glutamin seviyesi düşük bulunan hasta sayısı 11 (%22) idi. Glutamin düzeyi düşük bulunan 11 hastanın 8 (%72.7)’i ağır inme kategorisindeydi.
- Hastaların %2 (n=1) ‘sinde yoğun bakıma kabul sırasında glutamin düzeyi yüksekti. Diğer günlerde glutamin seviyesi yüksek bulunan hasta yoktu.

- Yoğun bakım ünitesine kabul sırasında ve yatışın 10. günündeki glutamin düzeylerinin, ölen hastalarda hayatta kalanlara göre anlamlı ölçüde daha düşük olduğu tespit edildi. (sırasıyla p değerleri 0.020, 0.004).
- Glutamin düzeyleri ve NIHSS skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.
- Hastaların TOS düzeyi ortalamasının normal değerlerden oldukça yüksek olduğu görüldü.
- Hastaların TAS düzeyi ortalamasının referans aralığında olduğu tespit edildi.
- TAS ve TOS düzeyleri ile NIHSS skoru arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Sonuç olarak bir kısım iskemik inme hastasında glutamin seviyesinin düştüğü görülmüştür. Glutamin seviyesi düşen iskemik inme hastalarının %72.7'sinin ağır inme kategorisinde olduğu saptanmıştır. Bu sebeple, özellikle ağır inme kategorisindeki hastalarda glutamin eksikliği bulunabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca düşük glutamin seviyelerinin mortalite ile anlamlı bir ilişkisinin olduğunun tespit edilmesi nedeniyle, glutamin seviyesi düşük hastalara glutamin takviyesi verilmesinin hayat kurtarıcı olabileceği düşüncesindeyiz. Bu nedenle iskemik inme hastalarında glutamin düzeylerini değerlendirecek daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastaların TOS değeri ortalamasının normal değerlerden oldukça yüksek olması iskemik inme hastalarında oksidatif stresin varlığını göstermektedir. TAS ve TOS düzeyleri ile inme şiddeti arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmaması oksidan ve antioksidan düzeylerinin inme şiddetini belirlemede etkili olmadığını düşündürmektedir. Fakat oksidatif stres parametrelerinin iskemik inme tanılı hastalardaki düzeylerinin daha objektif yorumlanabilmesi için bir kontrol grubu ile birlikte tasarlanan ve daha büyük örneklem grubuna sahip geniş ölçekli akademik araştırmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Aho, K., et al., *Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study*. Bulletin of the World Health Organization, 1980. **58**(1): p. 113.
2. Feigin, V.L., et al., *World Stroke Organization (WSO): global stroke fact sheet 2022*. International Journal of Stroke, 2022. **17**(1): p. 18-29.
3. Go, S. and D. Worman, *Stroke, transient ischemic attack, and cervical artery dissection*. Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 7th ed. New York, NY, USA: McGraw-Hill, 2010: p. 1122-1135.
4. Valko, M., et al., *Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer*. Chemico-biological interactions, 2006. **160**(1): p. 1-40.
5. Leinonen, J.S., et al., *Low plasma antioxidant activity is associated with high lesion volume and neurological impairment in stroke*. Stroke, 2000. **31**(1): p. 33-39.
6. Cengiz, M., et al., *Effect of oral l-Glutamine supplementation on Covid-19 treatment*. Clinical nutrition experimental, 2020. **33**: p. 24-31.
7. Santos, H.O., et al., *Pharmaconutrition in the clinical management of COVID-19: a lack of evidence-based research but clues to personalized prescription*. Journal of personalized medicine, 2020. **10**(4): p. 145.
8. Stein, W.H., A. Bearn, and S. Moore, *The amino acid content of the blood and urine in Wilson's disease*. The Journal of Clinical Investigation, 1954. **33**(3): p. 410-419.
9. Altman, B.J., Z.E. Stine, and C.V. Dang, *From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy*. Nature Reviews Cancer, 2016. **16**(10): p. 619-634.
10. Cruzat, V.F., et al., *Oral supplementations with free and dipeptide forms of L-glutamine in endotoxemic mice: effects on muscle glutamine-glutathione axis and heat shock proteins*. The Journal of nutritional biochemistry, 2014. **25**(3): p. 345-352.

11. Kao, C., et al., *Alterations in glutamine metabolism and its conversion to citrulline in sepsis*. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2013. **304**(12): p. E1359-E1364.
12. Rogero, M.M., et al., *Effect of glutamine supplementation and in vivo infection with Mycobacterium bovis (bacillus calmette-guerin) in the function of peritoneal macrophages in early weaned mice*. Annals of Nutrition and Metabolism, 2007. **51**: p. 173-174.
13. Karinch, A.M., et al., *Glutamine metabolism in sepsis and infection*. The Journal of nutrition, 2001. **131**(9): p. 2535S-2538S.
14. Kim, H., *Glutamine as an immunonutrient*. Yonsei medical journal, 2011. **52**(6): p. 892-897.
15. Rodas, P.C., et al., *Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome*. Clinical science, 2012. **122**(12): p. 591-597.
16. Newsholme, P., et al., *BJSM reviews: A to Z of nutritional supplements: dietary supplements, sports nutrition foods and ergogenic aids for health and performance—Part 18*. British journal of sports medicine, 2011. **45**(3): p. 230-232.
17. Curi, R., et al., *Glutamine, gene expression, and cell function*. Front Biosci, 2007. **12**(1): p. 344-357.
18. Newsholme, P., et al., *Glutamine and glutamate—their central role in cell metabolism and function*. Cell biochemistry and function, 2003. **21**(1): p. 1-9.
19. Van Der Hulst, R.R., et al., *Glutamine and the preservation of gut integrity*. The Lancet, 1993. **341**(8857): p. 1363-1365.
20. Wu, G., *Intestinal mucosal amino acid catabolism*. The Journal of nutrition, 1998. **128**(8): p. 1249-1252.
21. Newsholme, E.A., P. Newsholme, and R. Curi. *The role of the citric acid cycle in cells of the immune system and its importance in sepsis, trauma and burns*. in *Biochemical Society Symposium*. 1987.
22. Oudemans-van Straaten, H., et al., *Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions*. Intensive care medicine, 2001. **27**: p. 84-90.
23. Conejero, R., et al., *Effect of a glutamine-enriched enteral diet on intestinal permeability and infectious morbidity at 28 days in critically ill patients with*

- systemic inflammatory response syndrome: a randomized, single-blind, prospective, multicenter study.* Nutrition, 2002. **18**(9): p. 716-721.
24. Garrel, D., et al., *Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical trial.* Critical care medicine, 2003. **31**(10): p. 2444-2449.
 25. Goeters, C., et al., *Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients.* Critical care medicine, 2002. **30**(9): p. 2032-2037.
 26. Wischmeyer, P.E., *Glutamine: role in critical illness and ongoing clinical trials.* Current Opinion in Gastroenterology, 2008. **24**(2): p. 190-197.
 27. Easton, J.D., et al., *Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease: the American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists.* Stroke, 2009. **40**(6): p. 2276-2293.
 28. Hankey, G.J. and D.J. Blacker, *Is it a stroke?* Bmj, 2015. **350**.
 29. Mukherjee, D. and C.G. Patil, *Epidemiology and the global burden of stroke.* World neurosurgery, 2011. **76**(6): p. S85-S90.
 30. Topçuoğlu, M.A., *Türkiye’de inme epidemiyolojisi ve yakın gelecek projeksiyonu: küresel hastalık yükü çalışması Türkiye verilerinin analizi.* Turk J Neurol, 2022. **28**: p. 200-211.
 31. Boehme, A.K., C. Esenwa, and M.S. Elkind, *Stroke risk factors, genetics, and prevention.* Circulation research, 2017. **120**(3): p. 472-495.
 32. Sacco, R.L., et al., *Risk factors.* Stroke, 1997. **28**(7): p. 1507-1517.
 33. Appelros, P., B. Stegmayr, and A. Terént, *Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review.* Stroke, 2009. **40**(4): p. 1082-1090.
 34. Kleindorfer, D., et al., *The unchanging incidence and case-fatality of stroke in the 1990s: a population-based study.* Stroke, 2006. **37**(10): p. 2473-2478.

35. Rodgers, A., et al., *Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease*. Bmj, 1996. **313**(7050): p. 147.
36. Goldstein, L.B., et al., *Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2011. **42**(2): p. 517-584.
37. Banerjee, C., et al., *Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study*. Stroke, 2012. **43**(5): p. 1212-1217.
38. Shinton, R. and G. Beevers, *Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke*. British Medical Journal, 1989. **298**(6676): p. 789-794.
39. Shah, R.S. and J.W. Cole, *Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke*. Expert review of cardiovascular therapy, 2010. **8**(7): p. 917-932.
40. Khamashta, M.A., et al., *The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome*. New England Journal of Medicine, 1995. **332**(15): p. 993-997.
41. Cheng, S., et al., *Contemporary prevalence of carotid stenosis in patients presenting with ischaemic stroke*. Journal of British Surgery, 2019. **106**(7): p. 872-878.
42. Nicolaides, A., et al., *Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: results from the ACSRS study*. European journal of vascular and endovascular surgery, 2005. **30**(3): p. 275-284.
43. Halliday, A., et al., *10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial*. The Lancet, 2010. **376**(9746): p. 1074-1084.
44. Adams Jr, H.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, 1993. **24**(1): p. 35-41.
45. Amarenco, P., et al., *Classification of stroke subtypes*. Cerebrovascular diseases, 2009. **27**(5): p. 493-501.
46. Balkan, S., *Serebrovasküler hastalıklar*. 2002: Güneş Kitabevi.
47. Bogousslavsky, J. and L.R. Caplan, *Stroke syndromes*. 2001: Cambridge University Press.

48. Mendelow, A.D., *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2015: Elsevier Health Sciences.
49. Berne, R.M., H.R. Winn, and R. Rubio, *The local regulation of cerebral blood flow*. Progress in cardiovascular diseases, 1981. **24**(3): p. 243-260.
50. Aaslid, R., et al., *Cerebral autoregulation dynamics in humans*. Stroke, 1989. **20**(1): p. 45-52.
51. Markus, H., *Cerebral perfusion and stroke*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2004. **75**(3): p. 353-361.
52. Garcia, J.H., et al., *Progression from ischemic injury to infarct following middle cerebral artery occlusion in the rat*. The American journal of pathology, 1993. **142**(2): p. 623.
53. Heiss, W., *Experimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery*. Stroke, 1992. **23**(11): p. 1668-1672.
54. Edvinsson, L. and D.N. Krause, *Cerebral blood flow and metabolism*. (No Title), 1993.
55. Gonzalez, R., et al., *Acute ischemic stroke: imaging and intervention*. American Journal of Neuroradiology, 2007. **28**(8): p. 1622.
56. Berdichevsky, E., et al., *Kainate, N-methylaspartate and other excitatory amino acids increase calcium influx into rat brain cortex cells in vitro*. Neuroscience letters, 1983. **36**(1): p. 75-80.
57. Liu, B., et al., *Ischemic insults direct glutamate receptor subunit 2-lacking AMPA receptors to synaptic sites*. Journal of Neuroscience, 2006. **26**(20): p. 5309-5319.
58. Peng, P.L., et al., *ADAR2-dependent RNA editing of AMPA receptor subunit GluR2 determines vulnerability of neurons in forebrain ischemia*. Neuron, 2006. **49**(5): p. 719-733.
59. Lakhan, S.E., A. Kirchgessner, and M. Hofer, *Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches*. Journal of translational medicine, 2009. **7**(1): p. 1-11.
60. Broughton, B.R., D.C. Reutens, and C.G. Sobey, *Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia*. Stroke, 2009. **40**(5): p. e331-e339.

61. Love, S., *Oxidative stress in brain ischemia*. Brain pathology, 1999. **9**(1): p. 119-131.
62. Chan, P.H., *Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2001. **21**(1): p. 2-14.
63. Kontos, H.A., *Oxygen radicals in cerebral ischemia: the 2001 Willis lecture*. Stroke, 2001. **32**(11): p. 2712-2716.
64. Saeed, S.A., et al., *Some new prospects in the understanding of the molecular basis of the pathogenesis of stroke*. Experimental brain research, 2007. **182**: p. 1-10.
65. Adibhatla, R.M. and J.F. Hatcher, *Lipid oxidation and peroxidation in CNS health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities*. Antioxidants & redox signaling, 2010. **12**(1): p. 125-169.
66. Kutluk, K., *İskemik İnme*. 2004, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 19-35.
67. Lai, S.M., et al., *Prognosis for survival after an initial stroke*. Stroke, 1995. **26**(11): p. 2011-2015.
68. Ramachandran, K., et al., *Is the National Institute of Health Stroke Scale a valid prognosticator of the aftermath in patients with ischemic stroke?* Journal of Family Medicine and Primary Care, 2022. **11**(11): p. 7185-7190.
69. Jankovic, J., et al., *Bradley's Neurology in Clinical Practice E-Book*. 2021: Elsevier Health Sciences.
70. Quinn, T.J., et al., *Reliability of the modified Rankin Scale: a systematic review*. Stroke, 2009. **40**(10): p. 3393-3395.
71. Kehler, J.P., *Free radicals in biology: sources, reactivities, and roles in the etiology of human diseases*. Natural antioxidants in human health and disease, 1994: p. 25-62.
72. Kwon, H.Y., et al., *Oxidative modification and inactivation of Cu, Zn-superoxide dismutase by 2, 2'-azobis (2-amidinopropane) dihydrochloride*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology, 2000. **1543**(1): p. 69-76.
73. Nikjoo, H., et al., *Modelling of radiation-induced DNA damage: the early physical and chemical event*. International journal of radiation biology, 1994. **66**(5): p. 453-457.

74. Berlett, B.S. and E.R. Stadtman, *Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress*. Journal of Biological Chemistry, 1997. **272**(33): p. 20313-20316.
75. Young, I. and J. Woodside, *Antioxidants in health and disease*. Journal of clinical pathology, 2001. **54**(3): p. 176-186.
76. Cemeli, E., A. Baumgartner, and D. Anderson, *Antioxidants and the Comet assay*. Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 2009. **681**(1): p. 51-67.
77. Lipton, P., *Ischemic cell death in brain neurons*. Physiological reviews, 1999. **79**(4): p. 1431-1568.
78. Siesjö, B., C.-D. Agardh, and F. Bengtsson, *Free radicals and brain damage*. Cerebrovascular and brain metabolism reviews, 1989. **1**(3): p. 165-211.
79. Choi, D.W., *Calcium and excitotoxic neuronal injury*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1994. **747**(1): p. 162-171.
80. Siesjö, B.K., *Historical Overview: Calcium, Ischemia, and Death of Brain Cells a*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1988. **522**(1): p. 638-661.
81. Lee, J.-M., G.J. Zipfel, and D.W. Choi, *The changing landscape of ischaemic brain injury mechanisms*. Nature, 1999. **399**(6738): p. A7-A14.
82. Keynes, R.G. and J. Garthwaite, *Nitric oxide and its role in ischaemic brain injury*. Current molecular medicine, 2004. **4**(2): p. 179-191.
83. Morimoto, T., et al., *Simultaneous measurement of salicylate hydroxylation and glutamate release in the penumbral cortex following transient middle cerebral artery occlusion in rats*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 1996. **16**(1): p. 92-99.
84. Yamato, M., T. Egashira, and H. Utsumi, *Application of in vivo ESR spectroscopy to measurement of cerebrovascular ROS generation in stroke*. Free Radical Biology and Medicine, 2003. **35**(12): p. 1619-1631.
85. Tarpey, M.M., D.A. Wink, and M.B. Grisham, *Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations*. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2004. **286**(3): p. R431-R444.

86. Erel, O., *A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation*. Clinical biochemistry, 2004. **37**(4): p. 277-285.
87. Erel, O., *A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status*. Clinical biochemistry, 2005. **38**(12): p. 1103-1111.
88. Yeni, E., et al., *Comparison of oxidative/antioxidative status of penile corpus cavernosum blood and peripheral venous blood*. International journal of impotence research, 2005. **17**(1): p. 19-22.
89. Nakamura, K., H. Endo, and S. Kashiwazaki, *Serum oxidation activities and rheumatoid arthritis*. International journal of tissue reactions, 1987. **9**(4): p. 307-316.
90. Ceylan, E., et al., *A new parameter in the detection of tuberculosis activity: reactive oxygen metabolites*. Respiration, 2005. **72**(2): p. 156-159.
91. Bongers, T., R.D. Griffiths, and A. McArdle, *Exogenous glutamine: the clinical evidence*. Critical care medicine, 2007. **35**(9): p. S545-S552.
92. Newsholme, P., et al., *Glutamine and glutamate as vital metabolites*. Brazilian journal of medical and biological research, 2003. **36**: p. 153-163.
93. Wernerman, J., *Clinical use of glutamine supplementation*. The Journal of nutrition, 2008. **138**(10): p. 2040S-2044S.
94. Cruzat, V., et al., *Glutamine: metabolism and immune function, supplementation and clinical translation*. Nutrients, 2018. **10**(11): p. 1564.
95. D'Souza, R. and J. Powell-Tuck, *Glutamine supplements in the critically ill*. Journal of the Royal Society of medicine, 2004. **97**(9): p. 425-427.
96. Soeters, P. and I. Grecu, *Have we enough glutamine and how does it work? A clinician's view*. Annals of Nutrition and Metabolism, 2012. **60**(1): p. 17-26.
97. Labow, B.I., et al., *Glutamine synthetase expression in rat lung is regulated by protein stability*. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 1998. **275**(5): p. L877-L886.
98. Labow, B.I., W.W. Souba, and S.F. Abcouwer, *Mechanisms governing the expression of the enzymes of glutamine metabolism—glutaminase and glutamine synthetase*. The Journal of nutrition, 2001. **131**(9): p. 2467S-2474S.

99. Mok, E. and R. Hankard, *Glutamine supplementation in sick children: is it beneficial?* Journal of Nutrition and Metabolism, 2011. **2011**.
100. Bakalar, B., et al., *Parenterally administered dipeptide alanyl-glutamine prevents worsening of insulin sensitivity in multiple-trauma patients.* Critical care medicine, 2006. **34**(2): p. 381-386.
101. Déchelotte, P., et al., *L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: The French controlled, randomized, double-blind, multicenter study.* Critical care medicine, 2006. **34**(3): p. 598-604.
102. Yang, C., et al., *Glioblastoma cells require glutamate dehydrogenase to survive impairments of glucose metabolism or Akt signaling.* Cancer research, 2009. **69**(20): p. 7986-7993.
103. Curi, R., et al., *Molecular mechanisms of glutamine action.* Journal of cellular physiology, 2005. **204**(2): p. 392-401.
104. Scalise, M., et al., *Glutamine transport. From energy supply to sensing and beyond.* Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics, 2016. **1857**(8): p. 1147-1157.
105. Kim, M.-H. and H. Kim, *The roles of glutamine in the intestine and its implication in intestinal diseases.* International journal of molecular sciences, 2017. **18**(5): p. 1051.
106. Rhoads, J.M., et al., *L-glutamine stimulates intestinal cell proliferation and activates mitogen-activated protein kinases.* American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 1997. **272**(5): p. G943-G953.
107. Ko, T., et al., *Glutamine is essential for epidermal growth factor-stimulated intestinal cell proliferation.* Surgery, 1993. **114**(2): p. 147-53; discussion 153.
108. Cruzat, V.F., et al., *Oral free and dipeptide forms of glutamine supplementation attenuate oxidative stress and inflammation induced by endotoxemia.* Nutrition, 2014. **30**(5): p. 602-611.
109. Parry-Billings, M., et al., *Does glutamine contribute to immunosuppression after major burns?* The Lancet, 1990. **336**(8714): p. 523-525.

110. Taylor, L. and N.P. Curthoys, *Glutamine metabolism: Role in acid-base balance*. Biochemistry and Molecular Biology Education, 2004. **32**(5): p. 291-304.
111. Mittendorfer, B., et al., *Accelerated glutamine synthesis in critically III patients cannot maintain normal intramuscular free glutamine concentration*. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 1999. **23**(5): p. 243-252.
112. Pérez-Bárcena, J., et al., *A randomized trial of intravenous glutamine supplementation in trauma ICU patients*. Intensive care medicine, 2014. **40**: p. 539-547.
113. Gamrin, L., et al., *Longitudinal changes of biochemical parameters in muscle during critical illness*. Metabolism, 1997. **46**(7): p. 756-762.
114. Lacey, J.M. and D.W. Wilmore, *Is glutamine a conditionally essential amino acid?* Nutrition reviews, 1990. **48**(8): p. 297-309.
115. Hulsewé, K.W., et al., *Pulmonary glutamine production: effects of sepsis and pulmonary infiltrates*. Intensive care medicine, 2003. **29**: p. 1833-1836.
116. Fläring, U., et al., *Temporal changes in whole-blood and plasma glutathione in ICU patients with multiple organ failure*. Intensive care medicine, 2005. **31**: p. 1072-1078.
117. Häussinger, D. and F. Schliess, *Glutamine metabolism and signaling in the liver*. Front Biosci, 2007. **12**(1): p. 371-81.
118. Nienaber, A., et al., *Prevalence of glutamine deficiency in ICU patients: a cross-sectional analytical study*. Nutrition journal, 2015. **15**(1): p. 1-9.
119. Buter, H., et al., *Plasma glutamine levels in patients after non-elective or elective ICU admission: an observational study*. BMC anesthesiology, 2015. **16**: p. 1-5.
120. Blaauw, R., D.G. Nel, and G.K. Schleicher, *Plasma glutamine levels in relation to intensive care unit patient outcome*. Nutrients, 2020. **12**(2): p. 402.
121. Engel, J., et al., *Low plasma glutamine after multiple trauma: relationship with intracellular glutamine in polymorphonuclear neutrophils during prolonged ICU stay*. Acta anaesthesiologica scandinavica, 2003. **47**(6): p. 707-713.
122. Tredget, E.E. and Y.M. Yu, *The metabolic effects of thermal injury*. World journal of surgery, 1992. **16**: p. 68-79.

123. Wischmeyer, P.E., *Glutamine in burn injury*. Nutrition in Clinical Practice, 2019. **34**(5): p. 681-687.
124. Tsujimoto, T., et al., *Both high and low plasma glutamine levels predict mortality in critically ill patients*. Surgery today, 2017. **47**: p. 1331-1338.
125. Wernerman, J., *Glutamine supplementation to critically ill patients?* Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2014, 2014: p. 639-648.
126. Kim, J.-S., et al., *Gender differences in the functional recovery after acute stroke*. Journal of Clinical Neurology, 2010. **6**(4): p. 183-188.
127. Heyland, D.K. and R. Dhaliwal, *Role of glutamine supplementation in critical illness given the results of the REDOXs study*. 2013.
128. Von Ruecker, A. and I. Schmidt-Wolf, *Strategies to evaluate metabolic stress and catabolism by means of immunological variables*. Clinical Nutrition, 2000. **19**(3): p. 147-156.
129. Grimble, R., *Nutritional modulation of immune function*. Proceedings of the Nutrition Society, 2001. **60**(3): p. 389-397.
130. Heyland, D., et al., *A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients*. New England Journal of Medicine, 2013. **368**(16): p. 1489-1497.
131. Jackson, N., et al., *The metabolic consequences of critical illness: acute effects on glutamine and protein metabolism*. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 1999. **276**(1): p. E163-E170.
132. Souba, W.W., et al., *The role of glutamine in maintaining a healthy gut and supporting the metabolic response to injury and infection*. The Journal of surgical research, 1990. **48**(4): p. 383-391.
133. Watford, M., et al., *Hepatic glutamine metabolism*. Nutrition, 2002. **18**(4): p. 301-303.
134. Li, N. and J. Neu, *Glutamine deprivation alters intestinal tight junctions via a PI3-K/Akt mediated pathway in Caco-2 cells*. The Journal of nutrition, 2009. **139**(4): p. 710-714.
135. Armstrong, M.D. and U. Stave, *A study of plasma free amino acid levels. III. Variations during growth and aging*. Metabolism, 1973. **22**(4): p. 571-578.

136. Viggiano, E., et al., *Plasma glutamine decreases immediately after surgery and is related to incisiveness*. Journal of cellular physiology, 2012. **227**(5): p. 1988-1991.
137. Broderick, J.P., et al., *Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage*. Journal of neurosurgery, 1993. **78**(2): p. 188-191.
138. Wang, X., et al., *Hemoglobin-induced cytotoxicity in rat cerebral cortical neurons: caspase activation and oxidative stress*. Stroke, 2002. **33**(7): p. 1882-1888.
139. De Silva, D.A., et al., *Metabolic syndrome is associated with intracranial large artery disease among ethnic Chinese patients with stroke*. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2009. **18**(6): p. 424-427.
140. Yager, J.Y., et al., *Correlation between content of high-energy phosphates and hypoxic-ischemic damage in immature and mature astrocytes*. Developmental brain research, 1994. **82**(1-2): p. 62-68.
141. Cao, G., et al., *Cloning of a novel Apaf-1-interacting protein: a potent suppressor of apoptosis and ischemic neuronal cell death*. Journal of Neuroscience, 2004. **24**(27): p. 6189-6201.
142. Kahlert, S., G. Zündorf, and G. Reiser, *Glutamate-mediated influx of extracellular Ca²⁺ is coupled with reactive oxygen species generation in cultured hippocampal neurons but not in astrocytes*. Journal of neuroscience research, 2005. **79**(1-2): p. 262-271.
143. Coyle, J.T. and P. Puttfarcken, *Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders*. Science, 1993. **262**(5134): p. 689-695.
144. Cherubini, A., et al., *Antioxidant profile and early outcome in stroke patients*. Stroke, 2000. **31**(10): p. 2295-2300.
145. Parizadeh, M.R., et al., *Prooxidant-antioxidant balance in stroke patients and 6-month prognosis*. Clinical laboratory, 2011. **57**(3-4): p. 183-191.
146. Atik, İ., et al., *Investigation of oxidant and antioxidant levels in patients with acute stroke in the emergency service*. The American journal of emergency medicine, 2016. **34**(12): p. 2379-2383.

147. Aygul, R., et al., *Plasma oxidants and antioxidants in acute ischaemic stroke*. Journal of international medical research, 2006. **34**(4): p. 413-418.
148. Menon, B., K. Ramalingam, and R. Kumar, *Evaluating the role of oxidative stress in acute ischemic stroke*. Journal of Neurosciences in Rural Practice, 2020. **11**(01): p. 156-159.
149. Icme, F., et al., *The relation between oxidative stress parameters, ischemic stroke, and hemorrhagic stroke*. Turkish journal of medical sciences, 2015. **45**(4): p. 947-953.
150. Karaaslan, F., et al., *Total oxidant/antioxidant status, copper and zinc levels in acute ischemic stroke patients after mechanical thrombectomy*. Clinical Neurology and Neurosurgery, 2023. **229**: p. 107718.