



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI

CO₂ RETANSİYONU OLAN HASTALARDA NSE VE S100- β DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ
MUHAMMED MELİK ÇANDAR

DÜZCE-2013



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI

CO₂ RETANSİYONU OLAN HASTALARDA NSE VE
S100- β DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. MUHAMMED MELİK ÇANDAR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. AYHAN SARITAŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ DANIŞMANI

DÜZCE-2013

ÖNSÖZ

Acil servislerde, hızlı ve etkin müdahalelerle hergün onlarca hayat kurtarılmakta ve yüzlerce hastanın yaşam konforunu artırıcı müdahaleler yapılmaktadır. Bunun yanı sıra acil tıp uzmanları dünya tıbbında hatırı sayılır yenilikler ve çalışmalara da imza atmakta ve bilimin gelişmesine katkıda bulunmaktadır.

Günlük acil tıp pratiğinde tanı, tedavi ve prognozda yön gösterici bir biyobelirteç bulma acil tıpla uğraşan bilim insanları için popüler bir amaçtır. Bu gaye ile yola çıktığımız Tıpta Uzmanlık Tezi mahiyetindeki bu çalışma özveri, gayret ve sabırla geçen uzun mesailer sonunda kaleme alınarak Türk ve Dünya tıbbının hizmetine sunulmuştur.

Bu özverili çalışmanın hayata geçirilmesinde başından sonuna kadar yol gösteren, tecrübe ve bilgisi ile ilham kaynağı olan değerli hocalarım Doç. Dr. Ayhan Sarıtaş ve Doç.Dr. Hayati Kandiş'e teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmamız Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kurulunun 2013.4.3.154 sayılı proje onayıyla hayata geçmiştir. Bu nedenle kendilerine teşekkürlerimi sunuyorum.

Hastalardan kan örneklerinin toplanmasında emeği geçen acil servis çalışanlarına, toplanan numunelerin uygun koşullarda saklanması için destek ve imkânlarını esirgemeyen hastanemiz kan merkezi çalışanlarına ve özellikle çalışmanın laboratuvar aşamasında çok büyük katkısı olan Behiye Baltacıoğlu Tuna Hanımefendi'ye candan teşekkürlerimi sunuyorum.

TÜRKÇE ÖZET

CO₂ RETANSİYONU OLAN HASTALARDA NSE VE S100- β DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Giriş ve Amaç:

Karbondioksit (CO₂) retansiyonu vücuttan fazla CO₂'nin akciğerler yardımıyla atılımının birtakım nedenlerle azalması olarak tanımlanan fizyopatolojik bir süreçtir. Başta solunum sistemi olmak üzere birçok majör sistemin akut ve kronik hastalıklarında vücutta CO₂ retansiyonu meydana gelebilir.

Bu gibi durumlarda CO₂ retansiyonu vücudun dengeleyici mekanizmaları tarafından düzenlenmeye çalışılır. Bu düzenlemenin başlıca kontrolcüsü olan santral sinir sistemi (SSS), solunum sisteminin düzenlenmesinde CO₂ seviyelerini temel belirteç olarak kullanır. Fakat CO₂ düzeyleri ileri derecede arttığında SSS bu duruma uygun tam bir düzenleyici yanıt veremez. Bu uygunsuz yanıt zararlı bir zinciri başlatır ve SSS bir dizi hasara neden olur.

Bu tehlikeli durumu ön görmede klinisyene yardımcı olabilecek ve ona yön verebilecek birtakım belirteçlere ihtiyaç vardır. Son yıllarda GFAP, NMDA, APO C1-C3, PARK7, NDKA, IGF-1, adiponektin, oreksin A, NSE, S100- β gibi biyobelirteçler, beyin hasarını göstermede özellikli bir belirteç bulabilmek amacıyla araştırılmaktadır. Bizim çalışmamızda ise nöron hücrelerinin sitoplazmasında yer alan iki protein yapıda bileşik olan NSE ve S100- β düzeyleri araştırılmıştır.

CO₂ retansiyonu olan hastalarda NSE ve S100- β düzeylerini inceleyen çalışmamızın amacı, sinir sisteminin hasar göüp görmediğini tespit etmede birer biyobelirteç olarak NSE ve S100- β 'nın kullanılıp kullanılamayacağını tespit etmektir.

Gerekçe ve Yöntem:

Acil servise başvuru anında PaCO₂ $\geq$ 45 mmHg olduğu tespit edilen 100 kişi hasta grubu ve gönüllü 48 kişi ise kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastalardan alınan venöz kan örneklerinde temel biyokimyasal değerler, NSE ve

S100- β düzeyleri incelenmiştir. CO₂ miktarıyla NSE ve S100- β düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığı bir istatistik programı yardımıyla yorumlanmıştır.

Sonuçlar:

Hastalarda tespit edilen PaCO₂ düzeyleri 64,40±14,73 mmHg (min:46, mak:110 mmHg) ölçülmüştür. NSE miktarı 69,45±363,96 ng/ml (min:0, mak:3320 ng/ml). S100- β miktarı ise 160,57±540,55 pg/ml (min:0, mak:3453,07 pg/ml). PaCO₂ ve NSE düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (p=0,580). PaCO₂ ve S100- β düzeyleri arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,706). PaCO₂ seviyeleri ile acile başvuru anındaki, bir hafta, bir ay ve altı ay sonraki sağ kalımların istatistiksel olarak ilişkili olduğu bulunmuştur (p<0.05). Hastaların özgeçmişleri ile NSE ve S100- β düzeyleri arasındaki ilişki de anlamsız bulunmuştur.

Sonuç:

Çalışmamızın sonucunda hastalardaki PaCO₂ düzeyi ile NSE ve S100- β düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızdaki kısıtlamaların aşılabacağı başka araştırmalarda bu biyokimyasal değerlerin aralarında bir ilişki tespit edilebilir. CO₂ retansiyonunda meydana gelen SSS hasarında NSE ve S100- β düzeylerinin kullanışlı birer biyobelirteç olup olmadığının anlaşılması için daha birçok çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Karbon dioksit retansiyonu, Nöron Spesifik Enolaz, S100- β

İNGİLİZCE ÖZET

RESEARCH FOR NSE & S100- β LEVELS IN PATIENTS WITH CO₂ RETENTION

Object and Aim:

Carbon dioxide (CO₂) retention is a physiopathological process which is defined as a decrease in removal of excess amount of CO₂ by way of lungs for some reasons. Acute and chronic disorders of respiratory system and many other major systems of the body may cause a CO₂ retention on the body.

In these situations, CO₂ retention is tried to be manipulated by the compensatory mechanisms of the body. Central nervous system (CNS) uses CO₂ as a basic reagent in order to control respiratory system But CNS can not response properly with the excessive increase in CO₂ levels. This improper response, hypoxia, hypercarbia and free oxygen radicals will start a harmful process and cause damage in CNS.

In recent years, Scientists have been studying so many biomarkers like GFAP, NMDA, APO C1-C3, PARK7, NDKA, IGF-1, adiponectin, orexin A, NSE, S100- β for detecting CNS damage. In our study, NSE which is an intra-cytoplasmic neuronal enzyme and S100- β which is a calcium binding protein are investigated.

Our aim was to find out if these biochemical molecules would be a biomarker on detecting CNS damage after CO₂ retention.

Materials-Methods:

This study was planned as a prospective study including 100 patients of which arterial blood gas had PaCO₂>45mmHg at the time of arrival to our emergency clinic. 48 patients with normal CO₂ were taken as control group. Simultaneous venous blood samples were collected and studied for detecting NSE and S100- β levels. Data were interpreted in a statistics program in order to find out if CO₂ and NSE, S100- β levels were statistically related.

Results:

PaCO₂ levels of selected patients was recorded as 64,40 $\pm$ 14,73 (min:46, max:110)

mmHg. NSE levels were measured as $69,45 \pm 363,96$ ng/ml (min:0, max:3320 ng/ml). S100- β levels were $160,57 \pm 540,55$ pg/ml (min:0, max:3453,07 pg/ml). There were no statistically significant relations between PaCO₂ and NSE levels ($p=0,580$). PaCO₂ and S100- β levels weren't statistically related, either ($p=0,706$). PaCO₂ levels and mortality at arrival, after 1 week, 1 month and 6 months were statistically related ($p<0.05$). Past medical histories and NSE- S100- β levels of the patients were not related.

Conclusion:

In our analysis, we found no statistically significant relations between PaCO₂, NSE and S100- β levels. These parameters may be meaningful if more studies go beyond our limitations. In order to find out if NSE or S100- β could be used as a biomarker in CO₂ related CNS damage, we need further investigations.

Keywords: Carbon dioxide retention, Neuron Specific Enolase, S100- β

İÇİNDEKİLER	Sayfalar
ÖNSÖZ.....	4
TÜRKÇE ÖZET.....	5
İNGİLİZCE ÖZET.....	7
İÇİNDEKİLER.....	9
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	10
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	11
1.1.Giriş.....	11
1.2.Amaç.....	12
2. GENEL BİLGİLER.....	13
2.1.Solunum Fizyolojisi.....	13
2.2.Karbondioksit Retansiyonu.....	19
2.2.1. Karbondioksit retansiyonunun patofizyolojisi.....	19
2.2.2. Karbondioksitin akut ve kronik sistemik etkileri.....	19
2.3.Sinir Sisteminin Solunumdaki Kontrol Basamakları.....	24
2.4.SSS’de Hasar Göstergeleri.....	25
2.4.1. SSS’de Hasar Mekanizmaları.....	25
2.4.2. NSE ve SSS’deki rolü.....	29
2.4.3. S100-β ve SSS’deki rolü.....	30
2.4.4. SSS’deki hasarın diğer biyobelirteçleri.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1.Çalışmanın Yöntemi.....	33
3.2.İstatistiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR.....	36
4.1.Hasta Grubunun Karakteristik Özellikleri.....	36
4.2.Kontrol Grubunun Karakteristik Özellikleri.....	37
4.3.Çalışılan Parametrelerin İstatistiksel Sonuçları.....	37
5. TARTIŞMA.....	48
6. KAYNAKLAR.....	59
7. EKLER.....	67

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALI	Akut Akciğer İnşürisi
ARDS	Akut Respiratuar Disstres Sendromu
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
Ca ²⁺	Kalsiyum iyonu
Cd ²⁺	Kadmiyum iyonu
CO ₂	Karbondioksit
CSF	Serebrospinal Sıvı
DM	Diabetes Mellitus
DRG	Dorsal Respiratuar Grup
EEG	Elektroensefalogram
fcMRI	Fonksiyonel Konnektivite Manyetik Rezonans Görüntüleme
GFAP	Glial Fibriler Asidik Protein
H ⁺	Hidrojen iyonu
H ₂ CO ₃ ⁻	Karbonik asit
HT	Hipertansiyon
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MBP	Myelin Basic Protein
Mg ²⁺	Magnezyum iyonu
MS	Multipl Sklerozis
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
NO·	Nitrikoksit Radikalleri
NSE	Nöron Spesifik Enolaz
PKA	Protein Kinaz A
RhAG	Rhesus-ilişkili glikoprotein
SSS	Santral Sinir Sistemi
SVO	Serebrovasküler Olay
VLM	Ventrolateral Medulla
VRG	Ventral Respiratuar Grup

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Giriş

Karbondioksit (CO₂) retansiyonu vücuttan fazla CO₂'nin akciğerler yardımıyla atılımının birtakım nedenlerle azalması olarak tanımlanan fizyopatolojik bir süreçtir. Başta solunum sistemi olmak üzere birçok majör sistemin akut ve kronik hastalıklarında vücutta CO₂ retansiyonu meydana gelebilir.

Bu gibi durumlarda CO₂ retansiyonu vücudun dengeleyici mekanizmaları tarafından düzenlenmeye çalışılır. Bu düzenlemenin başlıca kontrolcüsü olan santral sinir sistemi (SSS), solunum sisteminin düzenlenmesinde CO₂ seviyelerini temel belirteç olarak kullanır. Fakat CO₂ düzeyleri ileri derecede arttığında santral sinir sistemi bu duruma uygun tam bir düzenleyici yanıt veremez. Bu uygunsuz yanıt zararlı bir zinciri başlatır ve santral sinir sisteminde bir dizi hasara neden olur.

Bu tehlikeli durumu ön görmede klinisyene yardımcı olabilecek ve ona yön verebilecek birtakım belirteçlere ihtiyaç vardır. Bugüne kadar, santral sinir sisteminin bir hasara uğrayıp uğramadığını anlamak ve hasarın boyutlarını tahmin etmek amacıyla birçok biyobelirteç araştırılmıştır. Myelin basic protein (MBP), glial fibriller astrositik protein (GFAP), Nöron Spesifik Enolaz (NSE), S100-β, IL-8 molekülleri, oreksin A, adiponektin ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) gibi biyobelirteçler beyin hasarını göstermede özellikli bir belirteç bulabilmek amacıyla araştırılmaktadır.

Santral sinir sisteminin hasara uğrayıp uğramadığını belirlemek için araştırılan biyobelirteçler arasında NSE ve S100-β, günümüzde popülerliğini korumaktadır.

Beynin glikoz metabolizmasında bir enzim dimeri olan NSE, nöronlarda gama-gama enolaz olarak görev yapmakta olan bir proteindir (1). Beyinde iskemik inme, meningoensefalit, status epileptikus ve kafa travmasında NSE'nin arttığı gösterilmiştir (2). NSE'nin serumdaki miktarının beyin hasarının boyutuyla ilişkili olduğu saptanmıştır (2).

S100-β ise hücre içi kalsiyum bağlayıcı bir protein dimeridir (3). Glioma, melanoma, schwannoma gibi birçok tümörde yükselen bu biyobelirtecine, iskemik inme, meningoensefalit ve kafa travmasında da arttığı tespit edilmiştir (4, 5).

1.2. Amaç

Solunumun kontrolünde ve düzenlenmesinde kandaki en önemli biyobelirteç CO₂ düzeyidir. Ancak artan CO₂ seviyeleri ile birlikte solunum merkezinin CO₂ düzeyine verdiği yanıt değişerek zararlı bir zinciri başlatır ve santral sinir sisteminde bir dizi hasara neden olur.

Santral sinir sisteminin hasarını ve hasarın boyutlarını bildirmesi amaçlanan birçok biyobelirteç araştırılmıştır. Günümüzde beyin hasarını göstermede popüler bir belirteç olarak NSE, S100-β ve IL-8 biyobelirteçleri üzerinde çalışılmaktadır. Bu biyobelirteçlerin, iskemik inme, meningoensefalit ve kafa travmasında da arttığı tespit edilmiştir. Ancak literatürde, CO₂ retansiyonu olan hastalarda bu belirteçlerin kullanımı ile ilgili çalışmaya rastlanılmamıştır.

Bu çalışmada amacımız, insan vücudunda artan CO₂ düzeyinin santral sinir sistemine vereceği zararı tespit etmede bizlere yol gösterecek birer biyobelirteç olarak NSE ve S100-β'nın kullanılıp kullanılamayacağını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Solunum Fizyolojisi

İnsanda normal solunumun düzenlenmesinde ventilasyon ve oksijenasyon olmak üzere iki ana basamak vardır. Ventilasyonla atık CO₂ vucuttan uzaklaştırılırken, oksijenasyonla havadaki oksijenin kana transferi sağlanır. Solunumun ritmik ve sürekli olması, çok hassas bazı denge unsurlarına bağlı olarak ayarlanmaktadır. Bu ayarlamaların yapılabilmesi için ise öncelikle fonksiyonel alveolar yapılara, efektif bir dolaşıma ihtiyaç vardır. Ayrıca ventilasyon ve dolaşım basamaklarından başka dolaşımın ve kandaki biyokimyasal değerlerin bazı reseptörler tarafından algılanarak santral sinir sisteminde yorumlanması ve ardından ihtiyaca uygun solunum cevabının oluşturulması gerekir.

Dışardan alınan havanın alveollere kadar ulaşması, göğüs kafesinin ve diyafragmanın enerji harcayarak, aktif bir eforla oluşturduğu negatif basınç yardımıyla nefes alınması ile sağlanır. Bu negatif basınç sayesinde havayolu genişleyerek açılır.

Havayolunu vokal kordlar seviyesinden itibaren üst solunum yolu ve alt solunum yolu olarak ikiye ayırmak mümkündür. Üst havayolu genel olarak kemik kıkırdak gibi rijit ve kollabe olmaya izin vermeyen bir çatı ile örülüdür. Burun kıkırdak ve kemik yapılarla desteklenen hava yolunun ana girişini teşkil eder. Burnun orifisi, konkal kaviteler ya da koanada veya nazorafinste obstrüksiyona neden olacak bir yabancı cismin bulunması, mukozada ödeme neden olan enfektif durumlar, maksillofasiyal travmalar gibi akut nedenlerle ya da adenoidler tümörler ve kronik enfeksiyonlar ve anatomik kusurlar gibi kronik nedenlerle nazofarenjial hava yolu kapalı olduğunda oral kavitenin önemi büyür.

Oral kavite yapı itibariyle yumuşak dokunun aktif desteği ile açılıp kapandığından, ancak birçok sistemin aktif ve devrede olması ile havayolunun sağlanmasına katkıda bulunabilir. Öncelikle hastanın orofarenjial havayolunu kullanabilmesi için bilincinin açık olması gereklidir. Hastanın geçirdiği veya geçirmekte olduğu akut veya kronik santral sinir sistemi olaylarında hava yolu güvenliğinde dikkatli olunması gerekir. Bunun nedeni orofarenjial hava yolunun açıklığını sağlayan mandibulaya, hiyoid kemiğe, sternuma uzanan onlarca kasın inervasyonunun kranial sinirler ve periferik motor sinirlerle inerve edilmesidir. Bu

inervasyonun sağlıklı bir şekilde hava yolunu açık tutması için santral ve periferel sinir sisteminin tam fonksiyonla çalışıyor olması gereklidir. Ancak hava yolunun açıklığı birçok sistemin birlikte ve fonksiyonel olması ile mümkündür.

Akut ve kronik iskemik serebrovasküler olaylar, meningial ve parenkimal enfeksiyonlar, travmatik veya nontravmatik kanama ve parenkimal hasar, hemodinamik bozulmalar, metabolik nedenler ve bu metabolik nedenlere zemin hazırlayan birçok sistemik hastalık nedeniyle santral sinir sisteminin işlevlerinin bozulması hava yolunu tehlikeye atar. Örneğin bilincin kapandığı septik şoktaki bir hastada SSS hem hipoperfüzyon hem de metabolik kriz nedeniyle tam fonksiyon gösteremez ve bütün toraks ve diyafragma hareketlerinin etkilenmesinin yanında st hava yolunun inervasyonunda da güçlük yaşanmasına ve hava yolunun kollabe olmasına neden olabilir.

Bozulan metabolik durum hava yolunun asılmasını ve kollabe olmamasını sağlayan kasların da efektif çalışmamasına neden olur. st solunum yolunda nazofarengial kavitenin asılı kalmasını sağlayan kasların, dilin hava yolunu tıkamasını engelleyen glossal kasların, boynun anteriorunda havayolu, vasküler yapılar, endokrin, ve lenfatik dokuları bir arada tutan kasların tam bir uyum içinde aynı zamanda da fonksiyonel olması gerekir. Bu kasların dışarıdan travmatik olarak fiziksel bir güçle veya bir hematoma nedeniyle baskıya uğraması veya boyunda yer işgal eden yağ doku artışı, malign ve benign tümöral, kaviter veya kistik oluşumlar, lenfatik sistemin reaktif yanıtı ile oluşan lenfadenopatiler, enfeksiyon ve abse formasyonu gibi nontravmatik nedenlerle iş yükünün arttığı durumlarda yada kasın kendisine ait müsküler distrofi gibi hastalıklarında fonksiyonel havayolundan söz edilemez.

Larinksin kıkırdak yapısı hava yolunun en kritik bölümlerinden olan vokal kordlar için tutunacak bir yer sağlar. Vokal kordların gerginliğini sağlayarak ses in oluşumunu sağlar. Kıkırdak yapının sertliği sayesinde laringial kaslar ve boyun kaslarının çekim gücüne karşı koyarak hava yolunun kollabe olmasını engeller. Boyun bölgesinin anteriorunda ve orta hatta yerleşimli olan bu kıkırdak kompleksi anatomik pozisyonu ile travmaya açıktır. Laringial kıkırdaklar, künt veya penetran her türlü travmaya açık bir blgededirler. Komşulukları itibari ile hayati damar ve sinirlere yakınlığı ile bilinen laringial kıkırdakların travmatik yaralanmaları hava yolunun

tehdit altına girmesi anlamına gelir. Bu durumda ileri hava yolunun sağlanması amacıyla orofaringial ya da nazofaringial entübasyon gerekebilir. Bu gibi durumlarda hava yolu obstrüksiyonu supraglottik bölgede ve entübasyonla aşılamıyorsa bu gibi durumlarda trakeotomi ile hava yolunu sağlamak gerekliliği doğabilir (6).

Hava yolunun laringial bölgede açıklığının sağlanması özellikle yabancı cisim aspirasyonlarında hayati önem taşımaktadır. Bunun dışında travma kaynaklı aktif kanama veya hematomlardan kaynaklanan hava yolu obstrüksiyonları olabileceği gibi, anjiyoödem, anafilaksi gibi akut alerjik durumlarda da hava yolu tehlikeye girebilir. Obstrüktif uyku apne sendromu, obezite, servikal maligniteden kaynaklanan basılar ve laringomalazi gibi kıkırdak sorunları da havayolu kollapsına neden olarak hayatı tehdit edebilir.

Glottis vokal kordların yer aldığı, uygun anatomik pozisyonda hava yolu açıklığını sağlayan ve ses oluşumuna büyük katkısı olan anatomik açıklığı ifade eder. Havayolunu fonksiyonel ve anatomik olarak ikiye ayırmaya yarayan bir kılavuz hat vazifesi görür. Supraglottik hava yolu üst solunum yolu olarak bilinirken infraglottik bölge alt solunum yolunun başlangıcıdır.

Alt solunum yolu glottis ile üst solunum yolundan ayrılır. Vokal kordlar bu noktada fiziksel bir engel oluşturarak alt solunum yolunu güvence altına alır ve katı, sıvı veya gaz formdaki yabancı cisimlere hızlı bir yanıtla kapanarak alt solunum yolunun tehlikeye girmesini önlerler. Örneğin sıcak bir duman inhalasyonunda alt hava yolunun mukozasında yanık oluşması engellenebilir, aspire edilen toksik veya nontoksik sıvı maddelerin aspirasyonunu kısıtlanabilir. Bu sayede alt solunum yolu mukozası yanıktan korunur, ödem nedeniyle kapanmaktan kurtulur veya kostik maddelerin vereceği tahribattan korunur.

Vokal kordlar alt veya üst hava yolunu temizlemek için var olan öksürük refleksinin basıncını arttırmak için kapanarak intratorasik basıncı arttırabilir. Sesin meydana gelebilmesi için vokal kordlar ve vokal kordların gerginliğinden sorumlu kasların uygun açıklıkta ve uygun gerginlikte olması gerekir. Hava yolunun bu seviyedeki obstrüksiyonunun diğer nedenleri arasında bazı enfektif durumlar, tümöral oluşumlar ve laringomalazi gibi kıkırdak bağımlı nedenler de sayılabilir.

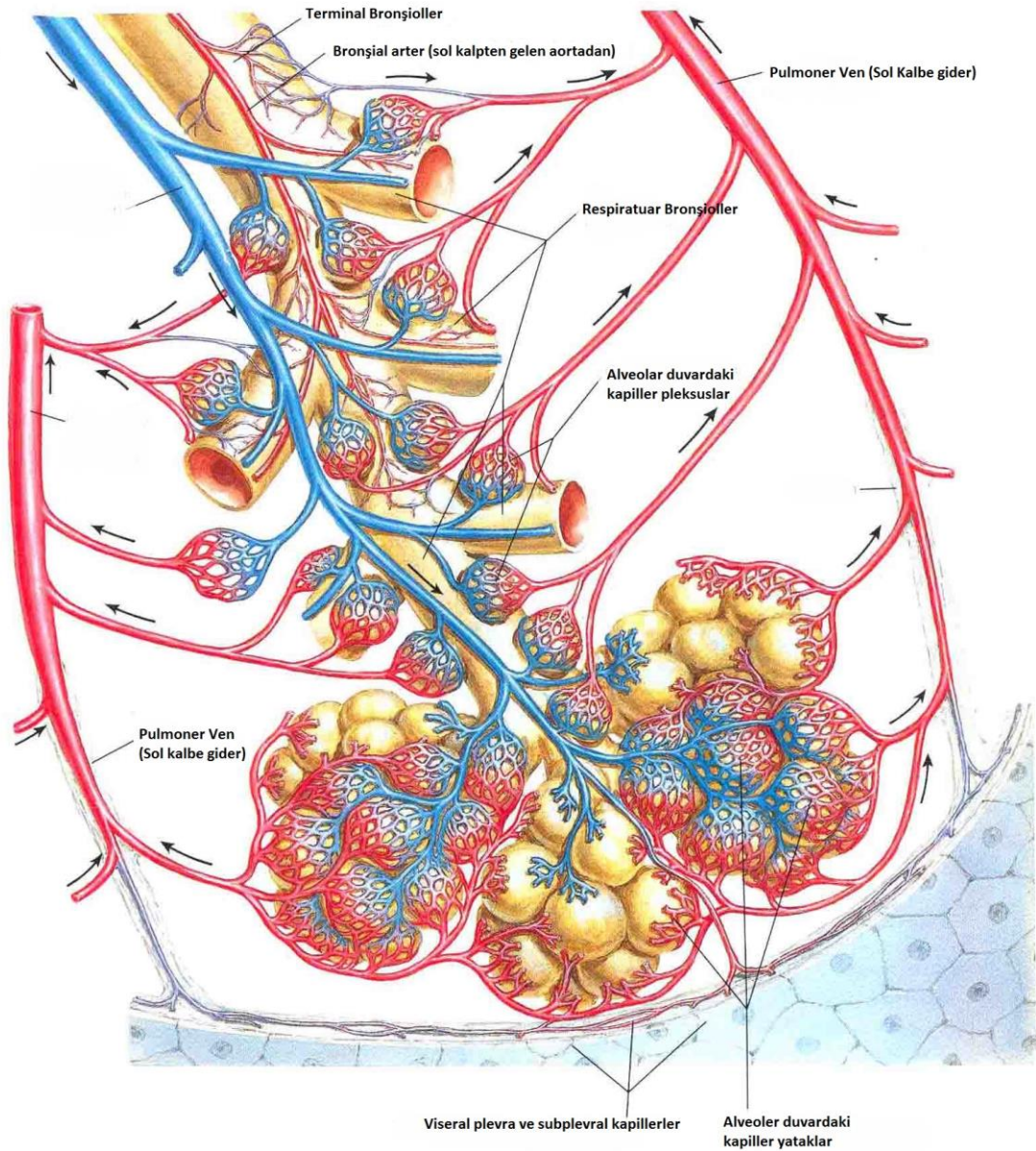
Infraglottik seviyede trakeadan ana bronşlara oradan bronşiolle uzanan anatomik yapı, alt solunum yolunun daha rijit olan havanın giriş çıkışının hızlı olduğu, iyi kanlanan bir mukoza ile örtülü olan bir yoldur.

Trakea ve devamında yer alan bronşlar, havanın alveollere kadar türbülansa uğramadan ilerlemesine yarayan ve çapı genişten dara doğru değişen adım adım bir bronşiyal ağaca dönüşen hava kanallarıdır. Kıkırdak yapının bir iskelet gibi hava yolunu şekillendirmesi, intratorasik basıncın değişikliklerinde hava yolunun bu kısmının kollabe olmasını ya da genişlemesini engeller.

Havayolunun her seviyesinde olduğu gibi infraglottik her alanda da yabancı cismin hava yolunu tehdit etmesi olasıdır. Sağ ya da sol ana bronşa ilerleyemeyecek kadar büyük ya da pürüzlü yüzeyli bir yabancı cisim, eğer hava yolunu intratorasik basıncı artırarak uygulanan bazı manevralara cevap vermiyorsa, acil bronkoskopi ile çıkarılmadıkça hasta ölüm tehlikesi ile karşı karşıyadır (7, 8).

Havayolunun epiteli psödostratifiye olan kolumnar hücrelerin yerleştiği yer yer mukus üreten goblet hücrelerinin yerleştiği silialı bir epiteldir. Tek yönde hareket eden silialar üretilen mukusu adım adım hava yolundan dışarı atmaktadır. Epitelün altında “c” şeklinde kıkırdak ve elastin bulunurken düz kaslar da bu kıkırdığın iki ucunu birleştiren bir köprü olarak görev yapar.

Hava yolu terminal bronşiyollerden alveolar kese ve nihayet alveollere kadar çap olarak daralsa da sayıca artarak ilerler (Şekil 1). Alveol duvarını oluşturan tip 1 pnömositler ve kan damarları bu trilaminar duvar sayesinde gaz değişimi için gerekli yüzeyi oluşturur. Bu bölümde organik kimya ve fiziğin temel kuralları alveolar yapıyı ayakta tutmaktadır. Bu kuralların gerçekleşmesini temel olarak sağlayan, lipid membranların ve alveolar sıvılardaki yüzey gerilimini azaltarak gaz değişimi için yüzey alanını arttıran sürfaktan maddeler ve bu maddelerin yapımından sorumlu tip 2 pnömositlerdir (9). Alveolar membranlarda gerçekleşen difüzyonlar sonucu solunum gerçekleşirken kullanılan hava ve alveolar boşluğa geçen atık ürünler göğüs kafesinin ve diyafragmanın pasif hareketi ile pozitif basınç oluşturarak vücuttan uzaklaştırılır.

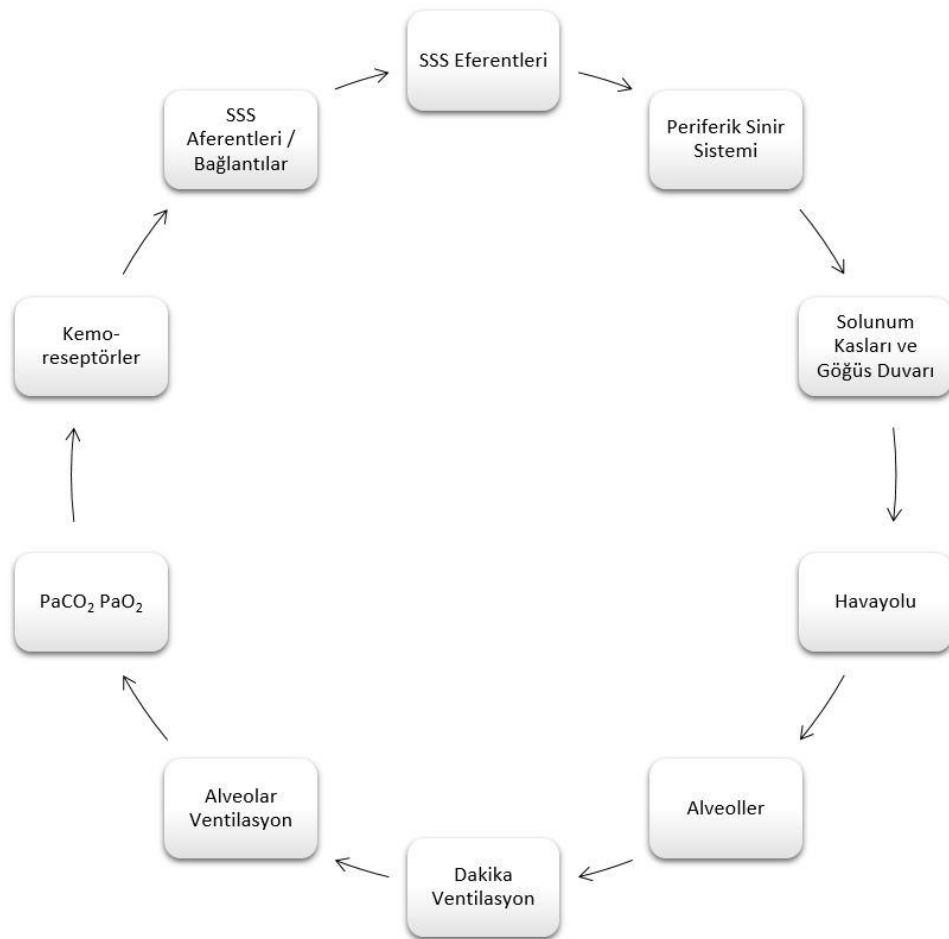


Şekil 1. Terminal bronşiyollerden alveollere havayolu fizyolojisi (10).

Ventilasyonun alveolar basamağındaki değişiklikler kandaki PaO_2 ve PaCO_2 değerlerini değiştirir. Bu değişiklikler periferik ve santral kemoreseptörlerce algılanarak santral sinir sisteminde yorumlanır. Karotid ve aortik cisimcikler özellikle PaO_2 olmak üzere pH ve PaCO_2 değişikliklerini algılayarak solunum merkezini uyaran periferik reseptörlerdir. CO_2 ve H^+ 'e hassasiyet gösteren kemoreseptörlerin ise ventrolateral medullada (VLM) yerleştiği bilinmektedir. Son yıllarda ise nucleus solitarius, nuclei raphé, nucleus ambiguus, locus coeruleus hipotalamus ve

hipokampus gibi başka nükleusların da solunumun santral kemoreseptörlerini barındırdığı keşfedildi. VLM, pre-Botzinger ve Botzinger komplekslerini içeren yoğun bir solunum düzenleyici nöron ağına sahiptir. Beyin sapındaki bu bölge hücre içi bir mekanizma sayesinde tetrodotoxin, düşük Ca^{2+} ve yüksek Mg^{2+} ve Cd^{2+} a dirençli cevaplara sahip olup, CO_2 ve $[H^+]$ değişikliklerinden direkt olarak etkilenmektedir (11).

Periferik kemoreseptörler daha çok hipoksiye duyarlı iken, santral kemoreseptörler CO_2 'ye hassastır ve hiperkapni geliştiğinde üst nöronları uyarır. Daha sonra santral sinir sisteminin üst seviye nöronları tarafından yorumlanan bu sinyaller, bu merkezlerin eferent lifleri ve periferik sinir sistemi yardımı ile solunum kaslarının çalışmasını yeniden düzenler (Şekil 2).



Şekil 2: Solunumun kontrol basamakları birbirinden etkilenen çarklara benzetilebilir. Bu çarklardaki herhangi bir aksama CO_2 retansiyonuna neden olabilir.

2.2.Karbondioksit Retansiyonu

2.2.1. Karbondioksit retansiyonunun patofizyolojisi

CO₂ bütün bitki ve hayvanların, mantarların ve bazı bakterilerin enerji üretmek için muhtaç olduğu hücresel solunumun bir son ürünüdür. CO₂ fizyolojik etkilerini ortaya çıkarmak için biyolojik membranlardan geçmek zorundadır. Bu transport için esas mekanizma hücresel membranların lipid katmanlarını pasif diffüzyonla geçmektir. Gazın membranlarda çözünmesi taşınmasını kolaylaştırır. CO₂'nin aktif taşınması için de CO₂ kanalları ve taşıyıcıları da mevcuttur.

Örneğin gastrik glandüler hücrelerin apikal membranları CO₂ için geçirgen değildir ancak eritrosit membranı pasif difüzyonla CO₂ geçişine izin verir. Bitkilerde plazma membranında ve kloroplastın iç membranında lokalize olan akuaporinler, birer CO₂ kanalı gibi çalışırlar (12, 13). Kırmızı kürelerin membranlarındaki Rhesus-ilişkili glikoprotein (RhAG), NH₃'e ek olarak CO₂ geçişine de izin veren bir gaz kanalı görevi görmektedir. Bu nedenle, Rh antijeni olmayan kırmızı kürelerin CO₂ taşıma yeteneği Rh pozitif eritrositlere göre daha azalmıştır (13).

İnsanda normal aralık olarak 35-45 mmHg olan CO₂ seviyesi kabul edilmektedir. CO₂ retansiyonu ise vücuttan fazla CO₂'nin akciğerler yardımıyla atılımının birtakım nedenlerle azalması olarak tanımlanan fizyopatolojik bir süreçtir.

CO₂, CO₂/karbonik asit (H₂CO₃⁻) tamponlama özelliği ile plazma pH homeostazını sağlamak için ökaryotlarda büyük bir rol üstlenir (14). CO₂/H₂CO₃⁻ tamponunun dengesinin artan CO₂ seviyesi ile bozulması bütün ökaryotlarda bir dizi patofizyolojik etkiye neden olur. Bu etkiler hem organizmal hem de hücresel düzeyde gerçekleşir ve akciğerler, böbrekler, santral ve periferik sinir sistemi, kaslar ve kan hücrelerini de içeren birçok dokuda advers cevaplara neden olur.

2.2.2. Karbondioksit retansiyonunun akut ve kronik sistemik etkileri

Başta solunum sistemi olmak üzere birçok majör sistemin akut ve kronik hastalıklarında vücutta CO₂ retansiyonu meydana gelebilir. CO₂ retansiyonu pulmoner ödem, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi hastalıklarda kötü hastalık seyirleri ve sonuçlar ortaya

ıkarabilir. Örneğin kontrolsüz astımda CO₂ seviyelerinin 250 mmHg'ya kadar çıkabildiği rapor edilmiştir (15, 16).

CO₂/H₂CO₃⁻ tampon sisteminin enzimi karbonik anhidrazdır. Hiperkarbinin insan vücudundaki organ ve sistemlere etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda karbonik anhidrazdan söz edilmektedir. Periferik sinir sistemi de bu araştırmaların yoğunlaştığı sistemlerden biridir.

Karbonik anhidraz enzimi her organ ve sistemde olduğu gibi periferik sinir sisteminde de CO₂ ile karbonik asit arasındaki dengeyi sağlamaktadır. Bu enzimin ürünü olan karbonik asit periferik sinir sisteminde ATP'yi cAMP'ye eviren çözünebilen adenilat siklazı direkt olarak aktive eder. Artan cAMP protein kinaz A'yı (PKA) aktive eder. PKA L-tipi Ca²⁺ kanallarını fosforile ederek Ca²⁺ iyonlarının girişine izin verir (17). Bu mekanizmalardan hareketle hücre içi bozulan kalsiyum dengesinin birçok organ ve sistemin çalışmasını etkileyerek metabolizmayı olumsuz etkileyeceği aşıkrdır. Hücre içi kalsiyumundaki bu değişim, hücre içinde akut ve kronik yanıtların oluşmasında temel tetikleyiciyi oluşturur.

Akciğerlerde hiperkapninin etkileri hala şüphelidir. Hiperkapninin akciğerleri alveolar hasardan koruduğunu savunan ve birçok zararlı etkisi ve ödemi arttırıcı etkisi nedeniyle önerilmeyen iki görüş vardır.

Özellikle de akut akciğer injürisi'nde (ALI) hiperkapni indüksiyonu ile ilgili bazı çalışmalar bulunmaktadır. Bu alışmalar, CO₂ miktarını 100 mmHg'a çıkarmanın (bu yöntem "izin verilen hiperkapni", "düzeltici hiperkapni" ya da "koruyucu hiperkapni" olarak da bilinir) mekanik ventilasyondaki akciğerlere karşı önemli bir koruyucu etki oluşturduğunu ve ventilatör-bağımlı ALI gelişimini azalttığını ortaya koymuştur (18-26). Bu çalışmalara göre hiperkapnik asidoz alveolar oksijen gerilimini ve intrapulmoner şantları azaltmaktadır. Ayrıca koruyucu hiperkapni ile hemoglobin oksijen disosiasyon eğrisi de sağa kayarak arteriyel oksijenasyonu iyileştirmektedir.

Ancak birçok çalışmada koruyucu hiperkarbinin avantajları ciddi zararlı yan etkilerinden dolayı sorgulanmaktadır (27-31). Normal pH değerinde hiperkapni, alveol epiteline zarar verici etkilere sahiptir ve surfaktan protein A fonksiyonlarını in vitro azalttığı gösterilmiştir (32). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda da hiperkarbinin bu

etkisi gösterilmiş, pH'dan bağımsız olarak, artan CO₂'nin alveolar epitel fonksiyonlarını bozduğu ve akciğer ödeminin çözülmesini zorlaştırdığı anlaşılmıştır (33, 34). Hiperkarbi nedeniyle alveolar epitel fonksiyonlarının bozulması ise hücre içi kalsiyum dengesinin bozulması ile kalsiyum bağımlı enzimlerin aktivitelerinin bozulmasını takip ederek Na⁺/K⁺-ATPaz enziminin inhibisyonu ile endositozun yavaşlamasına, aktif sodyum transportunun bozulmasına ve yetersiz sıvı kleriansına neden olacaktır (35). Hiperkarbinin alveol epiteli üzerindeki bu etkilerinin ise hipoksiye bağlı olmadığı ve bu durumun farelerde tedavi için verilen beta-adrenerjik agonistlerle geri döndürüldüğü gösterilmiştir (36).

İnsanda hiperkarbinin vazodilatör cevabı arttırarak oksijen ve besinlerin dokulara ulaşmasını arttırdığı bilinmektedir. Beyin dokusu da bu dokuların başında gelmektedir. Serebral kan akımı PaCO₂ ve PaO₂ değerlerindeki değişikliklere göre değişmektedir. Hiperkarbinin özellikle serebral perfüzyona etilerini anlatan birçok çalışma mevcuttur. PaCO₂'nin doğal seviyesinden yüksekteki her bir ünitelik (Torr) artışa serebral kan akımı %3-5 artış olarak yanıt verir. Benzer şekilde PaO₂'deki 100 Torr'dan 45'e kadarlık bir düşüş, serebral kan akımını %8'den %20'ye kadar arttırır (37). Ancak bu perfüzyon artışı kanda artan PaCO₂ ve azalan PaO₂ nedeniyle bozulan nöron hücre metabolizmasına yeterli cevap oluşturamayabilir. Bu durumda hipoksi ve hiperkarbinin toksik etkileri kendini göstermeye başlar.

Hiperkarbinin miyokardiyal kan akımına etkisi, serebral perfüzyona etkisinden farklı olarak güncel bir araştırma konusudur. Köpeklerde yapılan bir çalışmada PaCO₂'deki her bir Torr'luk artışın, miyokardiyal kan akımının %1-4 oranında artmasına neden olduğu gösterilmiştir (38). İnsan çalışmalarında ise hiperkapniye yanıt olarak miyokardiyal kan akımının her bir Torr'luk artış için %3-5 arttığı tespit edilmiştir (39).

Hiperkarbinin böbrek fonksiyonlarına etkisini araştıran bir başka çalışmada ise 25 stabil KOAH hastasının, renal, kardiyak ve akciğer fonksiyonları değerlendirilmiş, hiperkarbinin ve bozulmuş akciğer fonksiyonlarının ödem ve diüretik kullanımı ile direk ilişkisi saptanmıştır. Ayrıca bu hastaların daha az diürezleri olduğu, glomeruler filtrasyon hızlarının düştüğü, renal kan akımlarının azaldığı ve renal vasküler rezistanslarının arttığı bulunmuştur (40).

CO₂ retansiyonu metabolizmanın düzgün çalışmasını engellediği için istenmeyen bir durumdur. Bu nedenle vücudun kompenzatuvar mekanizmaları tarafından CO₂ düzeyi manipüle edilmeye çalışılır. Bu manipülasyonun başlıca kontrolörü olan SSS, solunum sisteminin düzenlenmesinde CO₂ seviyelerini temel belirteç olarak kullanır. Fakat SSS ileri derecede artan CO₂ düzeylerine uygun yanıt veremez. Bu uygunsuz yanıt zararlı bir kaskadı başlatır ve SSS’de hasara neden olur.

CO₂’nin bilinç üzerine etkileri araştırılmıştır (41). Yapılan çalışmalarda eskiden sanılanın aksine yüksek PaCO₂’nin nöronal doku üzerine pH’ı düşürerek, adenoazin konsantrasyonunu yükselterek ve sinaptik potansiyelleri bastırarak hücresel düzeyde etkileri olduğu kanıtlanmıştır (42-44). Kandaki PaCO₂’nin beyin aktivitelerine ne kadar etkili olduğunu araştıran bir çalışmada, hiperkapninin beyin metabolik aktivitesini düşürdüğü gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada fonksiyonel konnektivite manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ile indirekt olarak nöral aktivite görüntülenmiş ve CO₂ inhalasyonunun spontan beyin konnektivitesinde azalmaya neden olduğu ortaya çıkmıştır. Çalışmada nöral aktivitenin direkt ölçümü için ise elektroensefalogram (EEG) kullanılmış ve EEG sonuçları hiperkapninin düşük frekans güç spektrumlarında göreceli artışa neden olduğunu göstermiştir (41).

Makak cinsi maymunlarda genel anestezi altında yapılan bir çalışmada hiperkarbinin maymunların primer vizüel korteksinde dinlenme anındaki multiunit nöral aktivitelerinin %15 azaldığını ortaya koymuştur (44).

Kanda artan PaCO₂ düzeyiyle birlikte iki çeşit nörolojik problem ortaya çıkar. Bunlardan ilki, hiperbarik ortamda hafif yüksek CO₂ düzeylerinin bile nitrik oksit radikallerini (NO[•]) ortaya çıkarması ve serebral vazodilatasyona yol açması sonucu gerçekleşir. Bu durum perfüzyon ile sınırlı olan gazların nöronal dokuya daha fazla gelmesine ve solunumsal asidoz ya da düşük hiperbarik ortamlarda bile O₂ toksisitesi semptomları izlenmesine neden olur (45). İkinci olarak, doku PaCO₂’si yeteri kadar yüksek seviyeye geldiğinde direkt narkotik etkiyle ya da hücre içi asidifikasyonu artırarak indirekt yolla bir uyarım olmaksızın CO₂ toksisitesini indükler. Arteriyel pH 7.35 - 7.45 arasındayken normal PaCO₂ 35-45 Torr civarındadır. PaCO₂’deki birkaç birimlik artış, hem santral hem periferik CO₂/H⁺ kemoreseptörlerini uyarak, güçlü

kardiyorespiratuar refleksleri tetikler ve CO₂'yi dışarı atıp doku pH'sındaki dengeyi yeniden sağlar.

Farelerde solunan havadaki CO₂'nin %6'ya çıkmasının serebrospinal sıvıdaki pH'ın 7.396'dan 7.294'e düşmesine, bunu takiben hücre içi pH'nın 7.044'dan 6.982'ye düşerek solunumu stimüle ettiği saptanmıştır. Solunan CO₂ %11'e yükseldiğinde serebrospinal sıvının pH'sı 7.19'a düşerken nöral dokuda 6.91'e kadar düşmüştür (46).

Solunumdaki CO₂, %10-15'e çıktığında ve kanda PaCO₂ 50-70 Torr'u aştığı zaman, mental beceriler giderek bozulur ve konfüzyon, irrasyonel davranışlar, uyku sersemliği tarzı rehavet, baş dönmesi ve yakın hafızanın kaybı ortaya çıkar (47, 48).

CO₂ toksisitesinden kurtulurken şiddetli bir baş ağrısı duyulur (49). Bazı durumlarda %30 CO₂ solumak nöbet geçirmeye neden olabilir (50). Ratlarda yapılan bir çalışmada, hızlıca solutulan %75-100 CO₂'in ataksi oluşturduğu, sonrasında doğrultma refleksi ve pedal reflekslerinin kaybolduğu ve sonunda anestezi geliştiği gösterilmiştir (51). Bir başka örnek olarak dalgıçlar verilebilir. Dalgıçların end-tidal CO₂ değeri 90 Torr'u aştığında bilinç kaybı yaşanmaktadır (52, 53). Hayvan çalışmalarında oksijenle dengelenmiş %70'lik CO₂'in uzun süren maruziyetinde solunum merkezinin bastırılarak hızlı bir şekilde ölüme neden olduğu gösterilmiştir (54).

Ekstrem CO₂'nin anestezik olarak yaygın kullanılmasına ve büyük bir çevre kirliliğine neden olmasına rağmen CO₂'nin hücre toksisitesine ilişkin mekanizması hakkında çok az elektrofizyolojik çalışma vardır. Ancak genel olarak CO₂'nin toksik etkisinin, yüksek seviyede solunan CO₂ ile artan alveolar PCO₂'nin oluşturduğu asidifikasyona bağlı olduğuna inanılır. Çünkü CO₂ yağda ve suda çözünebilir olduğundan hücre membranından difüzyonla hücre içine girer. Karbonik asite dönüştükten sonra da hızlıca protonlara ve bikarbonata ayrışır. Ekstrem hiperkapninin yaptığı pH değişikliklerinin SSS'e olan etkileri hala net olarak bilinmemektedir (45). Ancak ratların beyin sapının incelendiği bir çalışmada, ekstrem hiperkapninin nöronal uyarılabilirliği bozduğu, ve pH'nın 7.24'ten (%5 CO₂) 6.71'e (%33 CO₂), 6.67'e (%50 CO₂) ve 6.49'a (100% CO₂) düştüğü seviyelerde locus coeruleus nöronlarında anormal elektriksel aktivite geliştiği tespit edilmiştir (55).

Akut etkilerinin yanında hiperkapninin bazı kronik etkileri de mevcuttur. Yapılan bir çalışmada, %9 ve üzeri bir CO₂ konsantrasyonuna kronik maruziyetin bazı patofizyolojik etkileri olduğu saptanmıştır. Bunlar arasında *Caenorhabditis elegans* ile yapılan bir çalışmada azalmış fertilité, gelişme geriliği, vücut kas hücrelerinin daimi hasarı sonucu anormal hareketler, azalan pompa fonksiyonu sayılırken yaşam süresinin de şaşılacak şekilde arttığı görülmüştür (17). *Caenorhabditis elegans*'da gözlemlenen kaçınma ve kamçı hareketinin azalması gibi akut ve genel motilitenin azalması, fertilitenin azalması, gelişme geriliği ve yaşam süresinin uzaması gibi kronik etkiler tam bir mekanizma ile açıklanamamaktadır. Ancak artan CO₂'nin cGMP sinyal yolağını kullanarak genlerin ekspresyonunda aktif değişikliklere sebep olduğu ve bu farklı gen ekspresyonlarının farklı yanıtlara yol açtığı tahmin edilmektedir (35).

2.3.Sinir Sisteminin Solunumdaki Kontrol Basamakları

SSS ise solunum üç seviyede kontrol edilir. Birinci seviyede solunumun ritmini kontrol eden merkezler vardır. Bu en temel pacemaker hücreler medulla oblongatada bulunur. Medulla oblongatanın dorsalinde yerleşen dorsal respiratuar gruptaki (DRG) nöronlar eksternal interkostal kaslar ve diyaframın kontraksiyon ve relaksasyon siklusunu düzenleyen alt motor nöronları kontrol eder. Bu merkez solunumun her siklusunda aktiftir. Medullanın ventralinde yerleşen ventral respiratuar grup (VRG) ise ihtiyacın artıp azalmasına cevaben ekspiratuvar ve inspiratuvar solunum kaslarının uyarımının düzenlenmesi için var olan nöron gruplarıdır. VRG nöronları aktivitelerini kandaki ve serebrospinal sıvıdaki (CSF) O₂, CO₂, pH değerlerine hassas kemoreseptörler ve baroreseptörlerden aldığı uyarılar ve akciğerlerin duvar geriliminin derecesini ölçen gerilim reseptörlerinden gelen uyarılara cevap olarak düzenler (11).

İkinci seviyede apneustik ve pnömotaksik merkezler bulunur. Ponsta bulunan bu merkezler solunumun ritmini düzenleyen merkezlerin özellikle DRG'nin çıkış sinyallerine ince ayar görevini üstlenirler. Onuncu kranial sinir olan vagusun taşıdığı akciğerin inflasyonu ile ilgili olan afferentlerden gelen sensör sinyalleri ile zorlu solunuma yanıt verir. Pnömotaksik merkezler ise apneustik merkezleri inhibe ederek pasif ya da aktif solunumu arttırabilir (11).

Üçüncü seviyede ise hipotalamus, limbik sistem ve serebral korteksin içinde bulunduğu daha üst bir denetleme bulunur. Bu seviyede solunum daha kortikal seviyede düzenlenir. Bu kontrol basamakları sayesinde SSS'nin daha kortikal seviyelerinde meydana gelebilecek bir hasar durumunda, devrede olan bir alt basamak sayesinde solunumun devamlılığı sağlanır.

2.4. SSS'de Hasar Göstergeleri

2.4.1. SSS'de hasar mekanizmaları

SSS'nin parenkimi iskemi ve düşük oksijen düzeylerine aşırı derecede hassas olup, vücudun toplam oksijen ihtiyacının %20'sini ve kardiyak debinin %15'ini tüketir (56). Serebral kan akımı ise bu yüksek ihtiyacın birçok faktör nedeniyle artıp azalmasına bağlı olarak değişir. Bu faktörlerden bazıları beyin parenkiminin lokal ihtiyacındaki artış, dolaşımdaki bozukluklar ve serebral perfüzyon sağlayan kanın hacminde azalma, kanın pH değerindeki değişiklikler, Parsiyel oksijen basıncı (PO_2), PCO_2 değişiklikleri ve travma olarak sayılabilir.

Kraniyum içinde yerleşen beyin ve devamında spinal kanalda yer alan medulla spinalis, etraflarını saran kemik korunaktan birtakım zarlar ile ayrılır. SSS'deki hasarı ve meydana geliş mekanizmalarını hatırlamak için içinin anatomisinin kısa bir gözden geçirilmesi yararlı olacaktır.

Kranium sabit hacimli ve kapalı bir alandır. Bu alan anatomik olarak çok korunaklı bir yapı olan kranial ve spinal kemikler ve zarlarla çevrili olsa da travmatik veya nontravmatik birçok nedenle hasara uğrayabilir. Bu nedenle kafa içindeki bu sınırlı boşlukta yer işgal eden, beyin ödemi veya parenkimal hasara neden olacak iskemik ya da hemorajik serebrovasküler olaylar, kitle, tümör, abse, kist gibi hacim oluşturan solid ya da kistik lezyonlar kafa içi basıncını etkiler.

Bilindiği gibi SSS dıştan içe birçok bariyerle korunur. Saçlı deri ve cilt altı bağ doku, SSS'ni dış etmenlerden koruyan, onu taşıyan ve tam bir fonksiyon göstermesi için uygun periferik bağlantıların giriş çıkışına izin veren kemik doku ve meningeal yapılar bu bariyerler arasında sayılabilir. Erişkinde sert ve kalın yassı kemiklerden oluşan kraniyal kemiklerin hemen altında koruyucu zarlar ve bağ doku katmanları bulunur.

Dura mater periostal ve meningial iki tabakadan oluşan ve içinde kan damarlarını barındıran yoğun fibröz doku olarak SSS'yi saran en dış tabakadır. Bazı özel yerleşimlerde kalınlaşarak falks serebri, tentoryum serebelli, falks serrebelli ve diyafragma sella gibi özel tabakaları oluşturur.

Araknoid mater bir örümcek ağını andıran görünümünü nedeniyle araknoid olarak adlandırılmış olan meninkslerin ortasında bulunan katmanın adıdır. Santral sinir sistemine bir destek etkisi yapan ince, transparan bir zardır. Fibröz dokulardan oluşmuştur ve pia mater gibi sıvıya geçirgen olmadığı düşünölen yassı hücrelerle örölmüştür. Beynin kıvrımlarına kadar girmediği için geşek bir kese gibi görünür. Özellikle beynin çevrelendiği araknoid mater bölümlerinden subaraknoid aralığa uzanan ve pia mater dokusu ile kaynaşan ince filamentler araknoid trabekölalar olarak adlandırılırlar. Araknoid ve pia materler bazen leptomeninksler olarak birlikte anılırlar.

Pia mater ise çok ince bir katmandır. Beyin ve spinal kordun bütün girus ve sulkuslarını saran bir meninjal kılıftır. Dış yüzeyinde sıvı geçirgenliği olmayan yassı bir hücre katmanının yer aldığı fibröz bir dokudan oluşur. Pia mater beyne ve spinal korda giren damarlar tarafından delinir ve kılcal damarları beyni besler.

Subaraknoid aralık araknoid ile pia mater arasındaki serebrospinal sıvının dolaştığı anatomik boşluktur. Subdural aralık ise kranial kemiklere yapışık olan dura materle araknoid mater arası boşluktur. İntermenigial boşluklar künt ve penetran travmalarda kanamaların, hematomların açıldığı alanlardır. Ayrıca meninksler, menenjit gibi enfektif durumlarda da inflamasyonun izlendiği, permeabilitenin bozularak santral sinir sisteminin korunaklılığının azaldığı kritik bariyerlerdir.

SSS insan vücudunun tam fonksiyonla çalışması için vazgeçilmez bir sistemdir. Ancak bu sisteminin travmatik veya nontravmatik bir nedenle hasara uğraması, insan vücudunun en primitif özelliklerden en kompleksine kadar bütün kontrol mekanizmaların etkilenmesi ve zarar görmesi anlamına gelir.

Nontravmatik beyin hasarı birçok yolla meydana gelebilmektedir. Serebrovasköler olaylar, enfektif durumlar, sinir sisteminin parenkimal hastalıkları, tümöral oluşumlar, otoimmün inflamasyonlar, sistemik hastalıklar, perfüzyon ve

oksijenasyona ilişkin aksaklıklar nontravmatik beyin hasarına neden olabilecek başlıca hastalıklardır.

Serebrovasküler olaylar (SVO) acil serviste sık karşılaşılan, tanının genellikle acil serviste konduğu klinik durumlardır. Hemorajik ve iskemik olarak iki ana grupta incelenebilir. İskemik SVO kardiyak aritmiler, aterosklerotik durumlar, genetik yatkınlık, hiperkoagülabilité ve yapısal nedenlerle SSS'yi sulayan damarların tıkanması veya vazokonstriksiyonu neticesinde dokunun hipoperfüze olarak iskemik kalması sonucu yaralanması ile oluşur. Bu hasar, dokuda oksijensiz solunum sonucu biriken metabolitler, reaktif oksijen molekülleri gibi toksik maddeler, meydana gelen hücrel ödeminin sonucu hücre şişmesi ve hücre ölümü, doku ödemi ile makroskopik alanda dokuyu besleyen kollateraller komprese olarak zaten bozuk olan perfüzyonu daha da kötüleştirir.

Bu noktada hücre yıkımı sonucu ortaya çıkan nöron sitoplazmasına ait protein, enzim gibi maddelerin kanda tespit edilmesi nöronal doku yıkımının şiddeti ile ilişkilidir (57) ve bu durum bizim bu çalışmamızın temel çıkış noktasını oluşturmaktadır.

Kan beyin bariyerinin bozulması ile ortaya çıkan enfektif durumlar da SSS için çok tehlikeli ve ciddi sonuçlara yol açar. Menenjit, ensefalit, beyin absesi gibi ağır inflamatuvar durumlar sinir sisteminin hasar görmesine neden olur. SSS'de ağır fonksiyon kaybına neden olan bu klinik durumlar ciddi sekeller bırakarak iyileşebildiği gibi bazen de hayatı tehdit eder.

SSS tümörleri erken tanı için kullanışlı bir biyobelirteç bulabilmek amacıyla araştırılmıştır. İn vivo ve in vitro ortamda büyüyen bir glioblastomun büyürken bir yandan da nekroz oluşturduğu, nekrozun çevresinde hipoksik/anoksik durumlar sonucu psödopalizatlanma gösteren hücrelerde artışın görüldüğü tespit edilmiştir. Bu araştırmalarda tümöral anjiyogenez ve gliomaogenez sürecinde İntelökin-8 (IL-8) incelenmiş ve sitoplazmik kalsiyum iyonu, TNF-alfa, IL-1 ve diğer sitokinler gibi IL-8'in de artış gösterdiği ortaya konmuştur (58).

SSS'nin parenkimal hastalıklarında bir dizi immün ya da nonimmün cevap ile parenkimal hasar meydana gelmektedir. Örneğin multipl skleroz (MS), genetik

yatkınlığı olan bireylerde kendi antijenlerine otoimmün bir cevap olarak ilerleyici bir nörodejenerasyonun görüldüğü multifokal bir demiyelinizasyon hastalığı olarak bilinir. İmmünite, genetik yatkınlık, bazı enfeksiyonlar ve diğer çevresel etmenler suçlanırken, MS'e neden olan patofizyoloji tam olarak çözilememiştir. Subkortikal ya da periventriküler ak maddede yerleşimli, optik sinirlerin kılıflarında, beyin sapında, spinal kordda klasik MS lezyonları sıklıkla izlenmektedir. Klonal olarak çoğalan çoğunlukla CD8⁺ T hücrelerinin ve daha az olmakla birlikte CD4⁺ T hücreleri, $\gamma\delta$ T hücreleri, monositler ve daha nadir olarak B hücreleri ve plazma hücrelerinin infiltrasyonları ve makrofaj aktivasyonu sonucu perivasküler alanda fokal inflamatuvar demiyelinizasyon plakları, miyelin debris ve immünglobulin birikimi izlenir (59).

Travma SSS'de hasara sebep olan nontravmatik nedenlerden daha farklı bazı mekanizmalarla sinir sistemine zarar vermektedir. Travmatik yaralanmalarda hasarın mekanizmaları araştırılmıştır (60). Bu mekanizmalarının temelinde yer alan temel nedenler parenkimal hasar, travma kaynaklı ödem, kanama gibi intrakraniyal basıncı artıracak nedenler, intrakraniyal basıncın artması sonucu bozulan serebral kan akımı, bozulan bilinç ve hipoperfüzyon nedeniyle kötüleşen havayolu kontrolü, solunum fonksiyonlarındaki değişiklikler ve bunların metabolizmada yol açtığı değişiklikler olarak sıralanabilir.

SSS travmalarını künt ve penetran travmalar olarak kabaca iki grupta incelemek mümkündür. Penetran travmalar, eksternal lezyon varlığı nedeniyle daha hızlı farkına varılabilen bir klinik durumdur. Ancak penetran kafa travmalarının açtığı hasarda tüm penetran travmalarda olduğu gibi skalpteki yaradan yaralanmanın ciddiyetini tahmin etmek güç ve yanıltıcıdır. Hastaların klinik seyirini standardize ederek takip etmek için Glasgow koma skalası (GKS) oldukça kullanışlıdır. Bu hastalarda klinik durum çok çabuk değiştiği için hastanın ABC'sinin hızla değerlendirilmeli, erken antibiyotik, sıvı desteği, antiödem tedavi, kanama kontrolü, kafa içi basıncın yakın klinik takibi gibi gerekli resüsitatif girişimlerden sonra hasta cerrahi girişim için hazırlanmalıdır. Hasta klinik olarak stabil iken erken zamanda alınan kranial görüntüleme amacı ile çekilen bilgisayarlı tomografiler tanı ve tedavide yok göstericidir (61).

Künt kafa travmaları, kafa travmalarının içinde tanındaki güçlükler nedeniyle ayrı bir yeri olan klinik durumlardır. İleri yaşla birlikte artan kanama riski, tüm intrakraniyal kanamalarda oluğu gibi subdural hematomların da sıklığını arttırmaktadır. Yenidoğanların, infant ve diğer çocukların, nörolojik hastalığı ya da sekeli olan hastaların hastalık belirtilerinin baskılanması ya da hasta tarafından tam tanımlanamaması nedeniyle tanıda yaşanan gecikmeler nedeniyle acil serviste hasta yönetimi daha da güçleşmektedir.

Bu klinik güçlüğü aşmak amacıyla oluşturulan GKS hastaların o anki nörolojik fonksiyonlarını değerlendirmede bir standardizasyona imkan vermekle birlikte hastanın tedavisi için çizilen yolda yön gösterici olmaktadır. Hastanın GKS'sinin iyi olarak nitelendirildiği 13 ve üzeri puanda tanı atlamamak amacıyla kraniyal bilgisayarlı tomografi ile değerlendirmek için Kanada ve New Orleans Kuralları geliştirilmiştir (75).

İşte bu muayene, skrolama ve grüntüleme kriterlerinin temel amacı; hastaya erken tanı koyabilmek, hastaların eksik ya da yanlış teşhis almalarının önüne geçmek, erken ve doğru tedaviyi sağlamak ve bütün kaynakları maliyet ve etkinlik prensibine göre etkin bir şekilde kullanmaktır. Özellikle nörolojik hastalıkların hastalık anında ve sonrasındaki uzun rehabilitasyon ve bakım sürecinde kaynakların verimli kullanımı önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu nedenle bilim insanları sürekli, daha standart, daha spesifik ve daha sensitif maliyet ve etkinlik oranı daha verimli olan, teşhise ve prognoza ilişkin yeni yöntemler aramaktadırlar.

Bu yöntemlerden bir tanesi de nörolojik hasarın varlığını ve boyutlarını teşhis etmede, hastalık sonrası komplikasyonlar ve sağ kalımı değerlendirmede klinisyene bir ipucu verecek biyobelirteçleri kullanmaktır.

2.4.2. NSE ve santral sinir sistemindeki rolü

NSE, santral sinir sisteminde glukoz metabolizmasında görev alan bir glikolitik enzim olan enolazın dimerik izoenzimidir. Nöron sitoplazması dışında nöroendokrin diferensiasyon gösteren hücrelerin de sitoplazmasında NSE'ye rastlanmaktadır (1, 44). Bu enolaz izoenzimleri $\alpha\gamma$ ve $\gamma\gamma$ (daha yaygın) ilk olarak nöron sitoplazmasında keşfedildiği için NSE adını almıştır. Fizyolojik olarak NSE'nin periferik kandaki

serum konsantrasyonu $8,7 \pm 3,9$ ng/ml (erkeklerde $8,9 \pm 3,9$, kadınlarda $8,3 \pm 4,0$) dir ve ihmal edilebilir düzeyde olduğu kabul edilmektedir. Serebrospinal sıvıdaki NSE konsantrasyonu ise $17,3 \pm 4,6$ ng/ml (erkeklerde $17,4 \pm 4,2$, kadınlarda $17,0 \pm 5,2$) dir (62).

NSE insanda ve hayvanlarda serebral enfarkt sonrası beyin hasarının spesifik bir nörobiyokimyasal belirteci olarak kabul edilir (62-65). Beyinde iskemik inme, meningoensefalit, status epileptikus ve kafa travmasında NSE'nin arttığı gösterilmiştir (2). NSE'nin serumdaki miktarının beyin hasarının boyutuyla ilişkili olduğu saptanmıştır (2).

NSE'nin Creutzfeldt-Jakobs hastalığı ve herpetik ensefalitte attığı gibi nöroendokrin tümörlerde ve küçük hücreli akciğer karsinomunda yükseldiği gösterilmiştir. Akciğer kanseri ve periferik sinir tümörlerine sahip hastalarda NSE değerlerinin hastaların prognozu hakkında bilgi verdiği ve tedaviye yanıtın bir göstergesi olduğu ortaya konmuştur (63). Prostat karsinomunda ve Non-Hodgkin lenfoma hastalarında da NSE değerleri yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (64).

2.4.3. S100-β ve santral sinir sistemindeki rolü

S100-β protein ailesi 3 ana gruba ayrılan 24 üyeden oluşur: sadece hücre içi düzenleyici etkileri olan grup, intrasellüler ve ekstrasellüler etkinliği olan grup ve yalnız ekstrasellüler etki gösteren grup. S100-β grubu proteinler sadece omurgalı canlılarda sentezlenmekte olup normalde S100-β sentezlemeyen hücrelerde bazı patolojik durumlar meydana geldiğinde sentezlenmektedirler. Hücre içi çalışan S100-β proteinleri hücre çoğalmasının, farklılaşmasının, apoptozisin düzenlenmesinde, Ca^{2+} homeostazının, enerji metabolizmasının düzenlenmesinde, birçok farklı enzimi, sitoskeletal üniteler, reseptörler, transkripsiyon faktörleri ve nükleik asitleri içeren etkileşimlere girerek inflamasyonun, hücrenin migrasyonu ve invazyonun düzenlenmesinde görev alırlar (65).

S100-β asrtositlerde, belli başlı nöronal hücre topluluklarında, Schwann hücrelerinde, melanositlerde kondrositlerde, adipositlerde, miyofibrillerde, bazı dendritik hücreler, uydu hücreler ve lenfosit popülasyonlarında sentezlenebilmektedir

(66). Hücre proliferasyonunu ve göçünü stimüle edici olarak rol oynar. Apoptozun ve diferensiasyonun bir inhibitörü olarak da görev yapmaktadır (67).

S100- β hücre içinde kalsiyum bağlayıcı bir rol üstlenir. Moleküler yapı olarak bir protein dimeridir (3). Glioma, melanoma, schwannoma gibi birçok tümörde yükselen bu biyobelirtecin, iskemik inme, meningoensefalit ve kafa travmasında da arttığı tespit edilmiştir(4, 5).

2.4.4. SSS'deki hasarın diğer biyobelirteçleri

SSS'deki yukarıda sayılan birçok nedenle hasar meydana gelir. Bu hasarın erkenden tanınması, hasarın miktarının tespit edilmesi, prognoz tahmin edilmesi, olası komplikasyonların erken tanınması ve önleme çabası, meydana gelen hasarın tedavisi, tedavi sonrası rehabilitasyon süreci hasta ve klinisyen için çok önemli başlıklardır.

Ciddi travmatik beyin hasarının sonuçlarının tahmini geniş bir biçimde araştırılan ve popüler bir konudur. Endre Czeiter ve ark.nın bir çalışmasında 8500'den fazla hastada IMPACT prognostik hesaplamasına (yaş, GKS ve pupil reaksiyonlarından oluşan skora) ek olarak ciddi kafa travmasının sonuçlarının tahmininde, glial fibriler asit protein (GFAP), ubikitin C-terminal hidrolaz-L1 (UCH-L1) ve α II-spektrin yıkım ürünü (SBDP145) gibi proteinlerin de katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (68).

İskemik inmede bir biyobelirteç bulma hayali bilim insanlarına ilham vermiştir. Bu konuda yapılan onlarca araştırmanın güncel bir derlemesinde GFAP, N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDA), APO C-III, APO C-I, PARK7, nükleozit difosfat kinaz A (NDKA), S100- β , B-tip nörotrofik büyüme faktörü, von Willebrand faktör, matriks metalloproteinaz-9 ve monosit kemotaktik protein-1 gibi biyolojik ajanların iskemik inmedeki değerleri incelenmiştir (69).

Beyin hasarında biyokimyasal bir belirteç bulmak bir hayli güç bir durumdur. Bunun nedenlerinden bir tanesi de nöronal hasarla ilişkiendirilen proteinlerin kana geçirmesinde kan beyin bariyerinin engel olması ve veya plazmaya bu ürünlerin sızmasında gecikmeye yol açmasıdır (69). Pediatrik hastalarda uyku bozukluklarından epilepsiye kadar bir dizi nörolojik problemin incelendiği bir çalışmada S100- β protein, NSE, oreksin A, adiponektin, ve insulin-like growth factor 1 (IGF-1) düzeyleri

araştırılmıştır (70). Bir başka çalışmada tespit edilen bilimsel verilerden bir tanesi de epileptik hastalarda özellikle nöbet esnasında kan beyin bariyerinin bozulması sonucu S100-β'nın yükseldiği ortaya konmuştur. Yine aynı çalışmada bir hipotalamik peptid olan, uyanıklığı ve kendindeliği düzenleyen, aynı zamanda da ilaç bağımlılığı ve buna bağlı davranışlarda rolü olduğu kabul edilen oreksin A'nın nöbet geçiren hastalarda yükseldiği gözlemlenmiştir (71).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İnvaziv Olmayan Klinik Araştırmalar Komitesi'nin, 28.06.2012 tarihli ve 2012/285 sayılı etik kurul onayı alınmıştır (Ek.1). Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi'ne 01.05.2013 – 30.10.2013 tarihleri arasında başvuran ve arteriyel kan gazında parsiyel CO₂ değeri 45 mmHg'nin üzerinde olduğu tespit edilen toplam 100 hasta çalışmaya alınmıştır. Gönüllü ve sağlıklı olan 48 kişi ise kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastalardan aydınlatılmış onam alınmıştır (Ek.2). Aydınlatılmış onamları olmayan veya alınamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.1. Çalışmanın Yöntemi

Çalışmaya alınan her bir hasta için Hasta Takip Formu (Ek.3) doldurulmuş ve bu çalışmaya dâhil edilen hastaların adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, özgeçmiş özellikleri, CO₂ ve diğer laboratuvar parametreleri, fizik muayene ve diğer klinik özellikler gibi bilgileri Ek.3 formuna kaydedilmiştir.

Belirlenen süreler arasında acil servisimize başvuran hastaların çalışmamıza dâhil edilebilmeleri için başvuru anında alınan kan gazındaki CO₂ değeri ölçüt olarak alınmıştır. Arteriyel kandan alınan CO₂ değeri 45 mmHg'nin üzerinde olan hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaneye başvuru anında dispneik şikâyetlerle, KOAH alevlenme bulgularıyla ya da komatöz durumda getirilen hastalardan alınan kan gazında PaCO₂'nin 45mmHg'nin altında olduğu tespit edilen hastalar çalışmanın dışında tutulmuştur.

Çalışmaya dâhil edilen hastalar PaCO₂ seviyelerine göre üç ana gruba ayrılmıştır. Bu gruplar sırasıyla PaCO₂ değeri 45 mmHg'dan büyük 60 mmHg'dan küçük olan birinci grup, PaCO₂ değeri 60-80 mmHg aralığında olan ikinci grup ve PaCO₂ değeri 80 mmHg ve üzerinde olan üçüncü gruptur.

Arteriyel kandaki CO₂ değeri 45 mmHg'nin üzerinde olan hastalardan, kan gazı alındığı esnada eş zamanlı olarak NSE ve S100-β ölçümü için alınan yaklaşık 6 cc venöz kan alınmıştır. Alınan kanlar 2 saat bekletildikten sonra 4000 devir/dk hızda 10 dk santrifüj edilmiştir (NF 048 Mikrolitre Ve Hematokrit Santrifüj Nüve Sanayi Malzemeleri İmalat Şti. 2008). Elde edilen her serum 2 adet eppendorf tüpüne eşit olarak konarak -20°C'de saklanmıştır. Saklanan materyaller Düzce Üniversitesi Tıp

Fakóltesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında analiz edilerek NSE ve S100- β düzeylerine bakılmıştır.

Hastaların venöz kanlarından alınan örneklerdeki NSE ve S100- β düzeylerinin analizinde ise enzim bağımlı immunoassay kitleri [(NSE ölçümü için: hNSE ELISA DİA.METRA S.R.L. Italy, üretim tarihi: 03.2013), (S100- β ölçümü için: S100- β ELISA DİA.METRA S.R.L. Italy, üretim tarihi: 03.2013)] kullanılmıştır. Bu kitler uygun ortam hazırlanarak, daha önce -20°C de saklanan serumlar deneyimli bir laborant tarafından Epoch Microplate Spectrophotometer (BioTek Instruments, Inc. USA, 2009) cihazında çalışılmış ve elde edilen ham data aynı firmanın bir yazılımı olan Gen5 Data Analysis Software isimli yazılım sayesinde bilgisayar ortamına taşınmıştır. Hastaların acil serviste kan gazı parametreleri, temel biyokimyasal değerleri ve kardiyak biyobelirteçleri de yine Düzce Üniversitesi Merkezi Biyokimya Laboratuvarında analiz edilerek, elde edilen veriler kaydedilmiştir.

Hastalar acil servise başvuru anındaki durumları fizik muayene ve koma skalaları ile değerlendirilmiş, bir hafta ve bir ay sonraki sağ kalım durumları ile altı ay sonraki sağ kalım durumları için hasta ve hasta yakınlarının telefonları aracılığı ile takibe alınmıştır.

3.2. İstatistiksel Analiz

Doldurulan formlardaki laboratuvar ve klinik parametreler IBM SPSS Statistics version 21 paket programına kaydedilerek istatistiksel analize tabi tutulmuştur.

Bu istatistiksel veriler ışığında çalışmadaki PaCO₂ değeri yüksek üç grubun NSE ve S100- β değerleri Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiş ve NSE ve S100- β ölçümlerine ait dağılımların normal olmadığı tespit edilmiştir. Bu nedenle bu gruplardaki NSE değerleri Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilmiştir. CO₂ retansiyonu olan 100 kişilik ana grup ve 48 kişilik kontrol grubunun NSE ve S100- β ile aralarındaki nonparametrik korelasyonlar Spearman's rho ile değerlendirilmiştir. Hastaların özgeçmişlerindeki hastalıklarla NSE ve S100- β ilişkileri ise Mann-Whitney ve Pearson Chi-Square testleri ile incelenmiştir. Hastaların acil servise geliş PaCO₂ değerleriyle bir hafta sonraki sağ kalımları arasındaki ilişki

Fisher's Exact Testi ile değerlendirilmiştir $P < 0.05$ olması durumunda aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1.Hasta Grubunun Karakteristik Özellikleri

Çalışmanın yürütüldüğü altı aylık dönem içerisinde acil servise başvuran, bu esnada arteriyel kan gazında PaCO₂ değerinin 45 mmHg'dan yüksek olduğu tespit edilen 100 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir.

Çalışmamızdaki hastaların yaş dağılımı incelendiğinde hastaların yaş ortalamasının 72,65±10,48 (min:45, mak:96) olduğu görülmektedir.

Çalışmaya müdahil olan hastaların %62'si erkeklerden, %38'i ise kadınlardan oluşmaktadır. Çalışmadaki erkek hastaların tamamı sigara içmekte iken kadın hastaların %29'u (n=11) sigara içmektedir. Hastaların %27'si (2 kadın, 25 erkek) alkol kullanmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Bazı Karakteristik Özellikleri		
	Hasta Grubu (n=100)	Kontrol Grubu (n=48)
Yaş	72,65±10,48 (min:45, mak:96)	45,38±12,63 (min:19, mak:63)
Cinsiyet	%62 E, %38 K	%62,5 E, %37,5 K
Sigara	E: %100, K: %29	E: %100, K: %44
Alkol	%27 (2K, 25E)	%41,7 (4K, 16E)
Özgeçmiş	%67 KOAH	Özellik yok
	% 62,5 KAH	
	%58,3 HT	
	%56 DM	
	%29,2 KKY	
	%20 KBY	
	%19 SVO	
	%14 Malignite	

min: minimum, mak: maksimum, E: Erkek, K: Kadın, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KAH: Koroner arter hastalığı, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, SVO: Serebrovasküler olay.

Hastaların öz geçmişinde; %58,3'ünde hipertansiyon, %29,2'sinde konjestif kalp yetmezliği, % 62,5'inde koroner arter hastalığı, %20'sinde kronik böbrek

yetmezliği, %56'sında diyabet, %67'sinde KOAH, %19'unda geçirilmiş serebrovasküler olay, %14'ünde malignite varlığı tespit edilmiştir (Tablo 1).

Gruplardaki hasta sayılarımız; birinci grupta 50, ikinci grupta 33, üçüncü grupta 17 kişi bulunmaktadır.

4.2.Kontrol Grubunun Karakteristik Özellikleri

Çalışmamıza 48 sağlıklı birey kontrol grubu olarak dâhil edildi. Bu çalışmadaki kontrol grubunun yaş dağılımı incelendiğinde, yaş ortalamasının $45,38 \pm 12,63$ (min:19, mak:63) olduğu görülmektedir.

Kontrol grubunun %62,5'i erkek hastalardan oluşmaktadır. %37,5'ini kadın hastalar oluşturmaktadır. Kontrol grubundaki erkek hastaların tamamı sigara içmekte iken kadın hastaların %44'ü (n=8) sigara içmektedir. Hastaların %41,7'si (4 kadın, 16 erkek) alkol kullanmaktadır (Tablo 1).

4.3.Çalışılan Parametrelerin İstatistiksel Sonuçları

Çalışmamızın temel çıkış noktasını CO₂ değeri oluşturmuştur. Çalışmamıza dâhil edilen hastaların ölçülen PaCO₂ değerlerinin ortalaması $64,4 \pm 14,73$ mmHg (min:46, mak:110 mmHg) olarak bulunmuştur.

Çalışmamıza dâhil edilen hastalarda ölçülen NSE değeri $69,45 \pm 363,96$ ng/ml (min:0,19, mak:3320 ng/ml) olarak kaydedilmiştir. Bu hastalarda ölçülen S100-β değeri $160,57 \pm 540,55$ pg/ml (min:0, mak:3453,07 pg/ml) olarak kaydedilmiştir.

Hastalar CO₂ düzeylerine göre üç grupta incelenmiş ve şu sonuçlar elde edilmiştir. PaCO₂ değeri $45 \leq \text{PaCO}_2 < 60$ mmHg aralığında olan birinci grupta (Grup I) NSE düzeyi $58,14 \pm 220,55$ ng/ml (min:0,19, mak:1390,00 ng/ml) olarak tespit edilmiştir. Birinci grubun S100-β değeri ise $189,12 \pm 664,53$ pg/ml (min:0,00, mak:3453,07 pg/ml) ölçülmüştür.

PaCO₂ değeri $60 \leq \text{PaCO}_2 < 80$ mmHg aralığında olan ikinci grupta (Grup II) NSE düzeyi $114,39 \pm 575,70$ ng/ml (min:0,00, mak:3320,00 ng/ml) olarak tespit edilmiştir. İkinci grubun S100-β değeri ise $153,34 \pm 444,52$ pg/ml (min:0,00, mak:2319,19 pg/ml) ölçülmüştür.

PaCO₂ değerinin 80 mmHg ve üzerinde olduğu üçüncü grupta (Grup III) ise NSE düzeyi $15,46 \pm 12,15$ ng/ml (min:1,50, mak:43,93 ng/ml) olarak tespit edilmiştir. Üçüncü grubun S100-β değeri $90,65 \pm 229,17$ pg/ml (min:0,00, mak:945,91 pg/ml) ölçülmüştür. (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların NSE ve S100-β sonuçlarına göre değerlendirilmesi					
		NSE (ng/ml)	P	S100-β (pg/ml)	P
Hasta Grupları	Grup I (n=50)	58,14±220,55 (min:0,19, mak:1390)	NS	189,12±664,53 (min:0, mak:3453,07)	NS
	Grup II (n=33)	114,4±575,71 (min:6,23, mak:3320)	NS	153,34±444,52 (min:0, mak:2319,19)	NS
	Grup III (n=17)	15,46±12,15 (min:1,50, mak:43,93)	NS	90,65±229,17 (min:0, mak:945,92)	NS
	TOPLAM (n=100)	69,45±363,96 (min:0,19, mak:3320)	NS	160,57±540,55 (min:0, mak:3453,07)	NS

min=minimum, mak=maksimum, NS=No Significance

Bu istatistiksel veriler ışığında çalışmadaki PaCO₂ değeri yüksek üç grubun NSE ve S100-β değerleri Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiş ve NSE ve S100-β ölçümlerine ait dağılımların normal olmadığı tespit edilmiştir. Bu nedenle bu gruplardaki NSE değerleri Kruskal-Wallis Testi ile değerlendirilmiştir. Buna göre; çalışmamıza dâhil edilen PaCO₂ değeri 45 mmHg'dan yüksek hastalarda ölçülen NSE değeri ile arteriyel kandaki PaCO₂ değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p=0,580). Çalışmamıza dâhil edilen PaCO₂ değeri 45 mmHg'dan yüksek hastalarda ölçülen S100-β değerleri ile bu hastaların arteriyel kanında ölçülen PaCO₂ değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (p=0.706) (Tablo 3).

Kontrol grubundaki 48 bireyin NSE değeri 30,99±20,04 ng/ml (min:6,81, mak:81,20 ng/ml) olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunun S100-β değeri ise 129,31±415,17 pg/ml (min:0, mak:1956,52 pg/ml) olarak saptanmıştır. (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta ve Kontrol Gruplarının NSE ve S100β değerleri			
	Hasta Grubu (n=100)	Kontrol Grubu (n=48)	p
NSE (ng/ml)	69,45±363,96 (min:0, mak:3320)	31±20,1 (min:6,8, mak:81)	NS
S100 β (pg/ml)	160,57±540,55 (min:0, mak:3453)	129,31±415,17 (min:0, mak:1956)	NS

NS: No Significance

CO₂ retansiyonu olan 100 kişilik ana grup ve 48 kişilik kontrol grubun NSE ve S100-β ile aralarındaki nonparametrik korelasyonlar spearman's rho ile değerlendirildiğinde; hasta grubunda arteriyel kandaki PaCO₂ miktarı ile NSE arasında bir ilişki bulunamamıştır (p=0,748). Hasta grubundaki 100 hastanın PaCO₂ miktarı ile S100-β arasında da ilişki tespit edilmemiştir (p=0.263). Kontrol grubunun arteriyel kandaki PaCO₂ miktarı ile NSE arasında da bir ilişki tespit edilememiştir (p=0,029). Kontrol grubunun PaCO₂ düzeyiyle S100-β arasındaki ilişki de anlamsızdır (p=0,819).

Hastaların GKS'leri ile acil servise geliş anındaki venöz kanda bakılan NSE ve S100-β değerleri Spearman's Rho testi ile karşılaştırılmıştır. Bu teste göre hastaların Glasgow koma skorları ile NSE ve S100-β düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (sırasıyla p=0,533, p=0,953). Hastaların arteriyel kandaki PaCO₂ değeri ile hastaneye geliş anındaki GKS'leri arasında Pearson Chi-Square Testine göre istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p<0,001).

Hastaların PaCO₂ değerleriyle acil servisteki sağ kalımları değerlendirildiğinde; PaCO₂ değeri en yüksek olan 3. gruptaki hastaların %76,5'i acil serviste hayatta kalabilmişken, PaCO₂ değeri 45-60 mmHg olan 1. gruptaki hastaların acil servisteki sağ kalım oranı %96'dır. Hastaların PaCO₂ değerleriyle acil serviste sağ kalımları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,022) (Tablo 4).

Acil servise CO₂ yüksekliği ile gelen hastaların %35'ine noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanırken, %29'unun entübe edilerek invaziv mekanik ventilasyona tabii tutulduğu, %36'sının da mekanik ventilasyon desteği almadığı görülmüştür. Noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanan 35 hastanın ortalama NSE değeri 146,71±559,33 ng/ml (min:0,194, mak:770 ng/ml) ölçülmüştür. Entübe edilerek invaziv ventilasyon uygulanan 29 hastanın NSE değeri 17,34±18,18 ng/ml (min:0, mak:66,21) ölçülmüştür. Acil serviste mekanik ventilasyon uygulanan hastaların NSE

düzeyleri karşılaştırılmış ancak mekanik ventilasyon uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($P=0,886$).

Hastaların acil servise gelişindeki PaCO_2 değerleriyle bir hafta sonraki sağ kalımları değerlendirildiğinde; PaCO_2 değeri en yüksek olan 3. gruptaki hastaların %47,1'i bir hafta sonra hayatta kalabilmişken, PaCO_2 değeri 45-60 mmHg olan 1. gruptaki hastaların bir hafta sonraki sağ kalım oranı %94'tür. Hastaların acile geliş PaCO_2 değerleriyle bir hafta sonraki sağ kalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 4).

Hastaların acil servise gelişindeki PaCO_2 değerleriyle bir ay sonraki sağ kalımları değerlendirildiğinde; PaCO_2 değeri en yüksek olan 3. gruptaki hastaların %35,3'ü bir ay sonra hayatta kalabilmişken, PaCO_2 değeri 45-60 mmHg olan 1. gruptaki hastaların bir ay sonraki sağ kalım oranı %90'dır. Hastaların acile geliş PaCO_2 değerleriyle bir ay sonraki sağ kalımları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.001$).

Hastaların acil servise gelişindeki PaCO_2 değerleriyle altı ay sonraki sağ kalımları değerlendirildiğinde; PaCO_2 değeri en yüksek olan 3. gruptaki hastaların %29,4'ü altı ay sonra hayatta kalabilmişken, PaCO_2 değeri 45-60 mmHg olan 1. gruptaki hastaların altı ay sonraki sağ kalım oranı %74'tür. Hastaların acile geliş PaCO_2 değerleriyle altı ay sonraki sağ kalımları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,005$).

Hasta grubundaki acil serviste ölüm gerçekleşen bireylerin CO_2 değeri $75,86\pm21,01$ mmHg (min:49, mak:102 mmHg) bulundu. Bu hastaların NSE değerinin $16,78\pm12,37$ ng/ml (min:3,82, mak:35,72 ng/ml) olduğu tespit edildi. Ayrıca bu hastaların S100- β değerinin $12,58\pm21,91$ (min:0,00, mak:51,41,) pg/ml olduğu tespit edildi. Bu veriler ışığında hasta grubuna müdahil olan ve acil serviste yaşamını yitiren hastalarla bu hastaların PaCO_2 , NSE, S100- β değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (sırasıyla $p=0,453$, $p=0,507$) (Tablo 4).

Tablo 4: Hasta grubundaki bireylerin sağ kalım süreleri ile NSE ve S100-β arasındaki ilişki						
	PaCO₂ (mmHg)	P	NSE (ng/ml)	P	S100-β (pg/ml)	P
Acil Serviste Sağ Kalım (nE= 7)	H=63,54±13,93 E=75,86±21,01	S	H=73,41±377,24 E=16,78±12,37	NS	H=171,71±599,11 E=12,58±21,90	NS
Bir Hafta Sonra Sağ Kalım (nE= 7)	H=62,29±13,25 E=77,36±17,18	S	H=77,84±392,08 E=17,90±19,10	NS	H=181,37±580,22 E=32,83±59,65	NS
Bir Ay Sonra Sağ Kalım (nE= 6)	H=61,61±12,89 E=75,55±16,66	S	H=82,32±406,30 E=17,95±18,71	NS	H=191,31±600,23 E=37,62±68,06	NS
Altı Ay Sonra Sağ Kalım (nE= 18)	H=60,77±12,94 E=70,32±15,71	S	H=49,12±198,53 E=102,62±536,33	NS	H=221,40±667,29 E=61,34±177,23	NS

H=Hayatta kalan bireyler, E=Eksitus bireyler, nE= Eksitus olan bireylerin sayısı, S= Statistically Significant, NS=No Significance

Hasta grubundaki bireylerden bir hafta sonra ölüm gerçekleşenlerin acil servisteki PaCO₂ değerinin 77,36±17,18 mmHg (min:49, mak:102 mmHg) olduğu tespit edildi. Bu hastaların acil servise geldikleri andaki NSE değerinin 17,91±19,11 ng/ml (min:3,55, mak:66,21 ng/ml) olduğu tespit edildi. Yine bu hastaların acil servise geldikleri andaki S100-β değerinin 32,82±59,65 pg/ml (min:0,00, mak:210,69 pg/ml) olduğu tespit edildi. Hasta grubundaki bireylerin NSE ve S100-β değerleri ile bir hafta sonraki ölüm oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (sırasıyla p=0,612, p=0,863). Ancak hasta grubundaki bireylerin PaCO₂ değerleri ile bir hafta sonraki ölümler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (p=0,003).

Hasta grubundaki bireylerden bir ay sonra ölüm gerçekleşenlerin acil servisteki PaCO₂ değerinin 75,55±16,65 mmHg (min:49, mak:102 mmHg) olduğu tespit edildi. Bu hastaların acil servise geldikleri andaki NSE değerinin 17,95±18,71 ng/ml (min:0,726, mak:66,21 ng/ml) olduğu tespit edildi. Ayrıca bu hastaların acil servise geldikleri andaki S100-β değerinin 37,62±68,06 pg/ml (min:0,00, mak:231,550 pg/ml) olduğu tespit edildi. Hasta grubundaki bireylerin NSE ve S100-β değerleri ile bir ay sonraki ölümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir

(sırasıyla $p=0,504$, $p=0,705$). Ancak hasta grubundaki bireylerin PaCO_2 ile bir ay sonraki ölüm oranları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Hasta grubundaki altı ay sonra ölüm gerçekleşen hastaların acil servisteki PaCO_2 değerinin $70,32\pm15,71$ mmHg (min:48, mak:110 mmHg) olduğu tespit edildi. Bu hastaların acil servise geldikleri andaki NSE değerinin $102,62\pm536,32$ ng/ml (min:0,194, mak:3320,00 ng/ml) olduğu tespit edildi. Ayrıca bu hastaların acil servise geldikleri andaki S100- β değerinin $61,34\pm177,22$ pg/ml (min:0,00, mak:945,98 pg/ml) olduğu tespit edildi. Hasta grubundaki bireylerin NSE ve S100- β değerleri ile altı ay sonraki ölümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (sırasıyla $p=0,994$, $p=0,471$). Ama hasta grubundaki bireylerin PaCO_2 değerleri ile altı ay sonraki ölümler arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p=0,002$).

Hasta grubunun ölçülen NSE ve S100- β değerleri ile özgeçmişleri arasındaki ilişki de karşılaştırılmıştır.

Hasta grubundaki SVO yaşamış birey sayısı 19'dur. Bu 19 hastanın ölçülen NSE değeri $260,14\pm805,38$ ng/ml'dir (min:0, max:3320 ng/ml). SVO öyküsü olan bu 19 hastanın S100- β değeri ise $26,04\pm55,80$ png/ml (min:0, mak:231,55 pg/ml) olarak saptandı. Hastaların SVO öyküsü ile NSE ve S100- β değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi (sırasıyla $p=0,748$, $p=0,493$).

Hasta grubundaki bireylerin 34'ünde Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY) vardır. Bu 34 hastanın ölçülen NSE değeri $12,37\pm15,02$ ng/ml'dir (min:0,44, mak:66,21 ng/ml). KKY öyküsü olan bu 34 hastanın S100- β değeri ise $66,13\pm188,98$ pg/ml (min:0, mak:1076,21 pg/ml) olarak saptandı. Hastaların KKY öyküsü ile NSE ve S100- β değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi (sırasıyla $p=0,152$, $p=0,501$).

Hasta grubunda 56 bireyin Diyabetes Mellitus (DM) tanısı vardır. Bu 56 hastanın ölçülen NSE değeri $15,55\pm18,44$ ng/ml (min:0, mak:90,07 ng/ml) dir. DM öyküsü olan bu 56 hastanın S100- β değeri ise $157,38\pm517,91$ pg/ml (min:0, mak:3028,82 pg/ml) olarak saptandı. Hastaların DM öyküsü ile NSE ve S100- β değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi (sırasıyla $p=0,479$, $p=0,365$).

Çalışmamızdaki hastaların 51'inde KAH vardır. Bu 51 hastanın ölçülen NSE değeri $38,34\pm193,48$ ng/ml (min:0,44, mak:1390 ng/ml) dir. KAH öyküsü olan bu 51

hastanın S100- β değeri ise $134,84 \pm 514,51$ pg/ml (min:0, mak:3453,07 pg/ml) olarak saptandı. Hastaların KAH öyküsü ile NSE ve S100- β değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi (sırasıyla $p=0,072$, $p=0,580$).

Hastalardan 14'ünde malignite vardır. Bu 14 hastanın ölçülen NSE değeri $13,30 \pm 20,60$ ng/ml (min:0,194, mak:62,026 ng/ml) 'dir. Malignite öyküsü olan bu 14 hastanın S100- β değeri ise $96,58 \pm 240,07$ pg/ml (min:0, mak:899,95 pg/ml) olarak saptandı. Hastaların malignite öyküsü ile NSE ve S100- β değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi (sırasıyla $p=0,055$, $p=0,909$).

Çalışmaya dâhil edilen hastaların bazı biyokimyasal değerlerinin NSE ve S100- β seviyeleri ile ilişkileri araştırıldı. Hastaların kan gazındaki pH değeri ve NSE düzeyleri arasındaki ilişki ölçüldü. Çalışmada kullanılan enzim bağımlı immunoassay kitlerinde üretici firmanın bazal seviye olarak öngördüğü NSE değeri 12 ng/ml kabul edilmiş, hasta grubunda bu değer ve üzerinde olan 42 hastanın %42,9'u (18 kişi) normal pH değerine sahip olduğu bulundu. NSE değeri 12 ng/ml'nin üzerinde olan hastaların %57,1'inin (24 kişi) ise asidik pH'da olduğu tespit edildi. NSE değeri 12 ng/ml'nin altında olan hastaların 17'sinin (%29) normal pH değerine sahip olduğu, 41 hastanın (%71) ise asidik pH'da olduğu görüldü. NSE değeri 12 ng/ml'nin üzerinde olan ve olmayan bireylerin pH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,404$).

Hastaların kan gazındaki PO₂ ile NSE düzeyleri arasındaki ilişki de kıyaslandı. Buna göre NSE değeri 12 ng/ml ve üzerinde olan 42 hastadan 25'inin (%59) PO₂ değerinin 60 mmHg'nın altında olduğu izlendi. NSE değeri 12 ng/ml'nin altında olan 58 hastanın 39'unda da (%67) PO₂'nin 60 mmHg'nın altında olduğu görüldü. NSE değeri 12 ng/ml'nin üzerinde olan ve olmayan bireylerin PaO₂ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,673$).

Çalışmamızdaki hastaların kan gazındaki oksijen satürasyonu (sO₂) ile NSE düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, NSE değeri 12 ng/ml ve üzerinde olan 42 hastadan 25'inin sO₂ oranının %80'in altında olduğu görüldü. NSE değeri 12 ng/ml'nin altında olan 58 hastanın 35'inde ise sO₂ oranının %80'in altında olduğu tespit edildi. Buna göre NSE değeri 12 ng/ml'nin üzerinde olan ve olmayan bireylerin sO₂ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,198$).

Hastaların kan gazındaki bikarbonat (HCO_3^-) değeriyle NSE düzeyleri arasındaki ilişkiye baktığımızda, NSE değeri 12 ng/ml ve üzerinde olan 42 hastadan 25'inin (%59) HCO_3^- miktarının 26 mEq/L'nin üzerinde olduğu görüldü. NSE değeri 12 ng/ml'nin altında olan 58 hastanın 38'inde ise (%65) HCO_3^- 'ün 26 mEq/L'nin üzerinde olduğu tespit edildi. Buna göre NSE değeri 12 ng/ml'nin üzerinde olan ve olmayan bireylerin HCO_3^- konsantrasyonları aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,733$).

Çalışmaya dâhil edilen hastaların acil servise geliş anındaki kan gazında ölçülen laktat değeri ile venöz kandaki NSE değerleri de karşılaştırıldı. Buna göre NSE değeri 12 ng/ml ve üzerinde olan 42 hastadan 31'inin laktat miktarının 1,3 mmol/L'nin üzerinde olduğu görüldü. NSE değeri 12 ng/ml'nin altında olan 58 hastanın 46'sında ise laktat konsantrasyonu 1,3 mmol/L'nin üzerinde olduğu tespit edildi. Buna göre NSE değeri 12 ng/ml'nin üzerinde olan ve olmayan bireylerin laktat konsantrasyonları aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,631$).

Hastaların renal fonksiyonları Kreatinin ve BUN değerleri ile değerlendirilerek NSE yüksekliğine bir etkisi olup olmadığı da araştırıldı. Çalışmadaki NSE değeri 12 ng/ml ve üzerinde olan 42 hastadan 7'sinde Kreatinin değerinin 2,0 mg/dl'nin üzerinde olduğu, 23'ünde BUN değerinin 21 mg/dl'nin üstünde olduğu tespit edildi. NSE değeri 12 ng/ml'nin altında olan 58 hastanın 4'ünde Kreatinin değerinin 2,0 mg/dl'nin üzerinde olduğu, 37'sinde BUN değerinin 21 mg/dl'nin üzerinde olduğu görüldü. Buna göre NSE değeri 12 ng/ml'nin üzerinde olan ve olmayan bireylerin Kreatinin konsantrasyonları arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edildi ($p=0,194$). Bu grupların BUN konsantrasyonları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,412$).

Çalışmaya dâhil edilen hastaların acil servise geliş anındaki venöz kanda ölçülen Kreatin Kinaz MB (CK-MB) değeri ile venöz kandaki NSE değerleri de karşılaştırıldı. Buna göre NSE değeri 12 ng/ml ve üzerinde olan 42 hastadan 26'sının CK-MB düzeyinin 25 U/L'nin üzerinde olduğu görüldü. NSE değeri 12 ng/ml'nin altında olan 58 hastanın 39'unda ise CK-MB konsantrasyonu 25 U/L'nin üzerinde olduğu tespit edildi. Buna göre NSE değeri 12 ng/ml'nin üzerinde olan ve olmayan bireylerin CK-MB konsantrasyonları aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,672$).

Hastaların venöz kandaki Troponin-I değerleri ile NSE düzeyleri kıyaslandığında, NSE değeri 12 ng/ml ve üzerinde olan 42 hastadan 19'unun Troponin-I düzeyinin 0,04 mg/L'nin üzerinde olduğu görüldü. NSE değeri 12 ng/ml'nin altında olan 58 hastanın 28'inde ise Troponin-I değerinin 0,04 mg/L'nin üzerinde olduğu tespit edildi. Buna göre NSE değeri 12ng/ml'nin üzerinde olan ve olmayan bireylerin Troponin-I değerleri kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,840$)

Hastaların kan gazındaki pH değeri ve S100- β düzeyleri arasındaki ilişki ölçüldü. Çalışmamızda kullanılan enzim bağımlı immunoassay kitlerinde üretici firmanın bazal seviye olarak öngördüğü S100- β değeri 75 pg/ml olarak kabul edilmiş, hasta grubunda bu değer ve üzerinde olan 19 hastanın 5'inin normal pH değerine sahip olduğu bulunmuştur. S100- β değeri 75 pg/ml'nin üzerinde olan hastaların 14'ü ise asidik pH'da olduğu tespit edildi. S100- β değeri 75 pg/ml'nin altında olan 30 hastanın normal pH değerine sahip olduğu, 51 hastanın ise asidik pH'da olduğu görüldü. Hasta grubundaki S100- β değeri 75 pg/ml'nin üzerinde olan ve olmayan bireylerin pH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,760$).

Hastaların kan gazlarındaki PO₂ ve venöz kanlarındaki S100- β düzeyleri arasındaki ilişki karşılaştırıldı. Buna göre S100- β değeri 75 pg/ml ve üzerinde olan 19 hastadan 11'inin pO₂ miktarı 60 mmHg'nin altında olduğu izlendi. S100- β değeri 75 pg/ml'nin altında olan 81 hastanın 53'ünde PO₂'nin 60 mmHg'nin altında olduğu görüldü. S100- β değeri 75 pg/ml'nin üzerinde olan ve olmayan bireylerin parsiyel oksijen basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,646$).

Çalışmamızdaki hastaların kan gazlarındaki oksijen satürasyonu (sO₂) ile venöz kanlarındaki S100- β düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. Buna göre S100- β değeri 75 pg/ml ve üzerinde olan 19 hastadan 12'sinin sO₂ oranının %80'in altında olduğu görüldü. S100- β değeri 75 pg/ml'nin altında olan 81 hastanın 48'inde ise sO₂ oranı %80'in altında olduğu tespit edildi. Buna göre S100- β değeri 75 pg/ml'nin üzerinde olan ve olmayan bireylerin sO₂ değerleri aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,875$).

Hastaların kan gazındaki HCO₃⁻ değeriyle S100- β düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. Buna göre S100- β değeri 75 pg/ml ve üzerinde olan 19 hastadan 14'ünde HCO₃⁻ miktarının 26 mEq/L'nin üzerinde olduğu görüldü. S100- β değeri 75 pg/ml'nin

altında olan 81 hastanın 49'unda ise HCO_3^- 'ün 26 mEq/L'nin üzerinde olduğu tespit edildi. Buna göre S100- β değeri 75 pg/ml'nin üzerinde olan ve olmayan bireylerin HCO_3^- konsantrasyonları aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,655$).

Çalışmaya dâhil edilen hastaların acil servise geliş anındaki kan gazında ölçülen laktat değeri ile venöz kandaki S100- β değerleri de karşılaştırıldı. Buna göre S100- β değeri 75 pg/ml ve üzerinde olan 19 hastadan 12'sinin laktat miktarının 1,3 mmol/L'nin üzerinde olduğu görüldü. S100- β değeri 75 pg/ml'nin altında olan 81 hastanın 65'inde ise laktat konsantrasyonu 1,3 mmol/L'nin üzerinde olduğu tespit edildi. Buna göre S100- β değeri 75 pg/ml'nin üzerinde olan ve olmayan bireylerin laktat konsantrasyonları aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,133$).

Hastaların renal fonksiyonları Kreatinin ve BUN değerleri ile değerlendirilerek S100- β yüksekliğine bir etkisi olup olmadığı da araştırıldı. Çalışmadaki S100- β değeri 75 pg/ml ve üzerinde olan 19 hastadan 2'sinde Kreatinin değerinin 2,0 mg/dl'nin üzerinde olduğu, 12'sinde BUN değerinin 21 mg/dl'nin üstünde olduğu tespit edildi. S100- β değeri 75 pg/ml'nin altında olan 81 hastanın 9'unda Kreatinin değerinin 2,0 mg/dl'nin üzerinde olduğu, 48'sinde BUN değerinin 21 mg/dl'nin üzerinde olduğu görüldü. Buna göre S100- β değeri 75 pg/ml'nin üzerinde olan ve olmayan bireylerin Kreatinin konsantrasyonları arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edildi ($p=1,000$). Bu grupların BUN konsantrasyonları arasındaki ilişki aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,755$).

Çalışmaya dâhil edilen hastaların acil servise geliş anındaki venöz kanda ölçülen Kreatin Kinaz MB (CK-MB) değeri ile venöz kandaki S100- β değerleri de karşılaştırıldı. Buna göre S100- β değeri 75 pg/ml ve üzerinde olan 19 hastadan 16'sının CK-MB düzeyinin 25 U/L'nin üzerinde olduğu görüldü. S100- β değeri 75 pg/ml'nin altında olan 81 hastanın 49'unda ise CK-MB konsantrasyonu 25 U/L'nin üzerinde olduğu tespit edildi. Buna göre S100- β değeri 75 pg/ml'nin üzerinde olan ve olmayan bireylerin CK-MB konsantrasyonları ile kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,051$).

Hastaların venöz kandaki troponin değerleri ile S100- β düzeyleri kıyaslandığında, S100- β değeri 75 pg/ml ve üzerinde olan 19 hastadan 11'inin

Troponin düzeyinin 0,04 mg/L'nin üzerinde olduğu görüldü. S100- β değeri 75 pg/ml'nin altında olan 81 hastanın 36'sında ise Troponin değerinin 0,04 mg/L'nin üzerinde olduğu tespit edildi. Buna göre S100- β değeri 75 pg/ml'nin üzerinde olan ve olmayan bireylerin Troponin değerleri kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,290$).

5. TARTIŞMA

CO₂ neredeyse tüm canlıların enerji üretmek için muhtaç olduğu hücresel solunumun bir son ürünüdür. İnsanlardaki normal değeri 35-45 mmHg olarak kabul edilmektedir. CO₂ retansiyonu ise vücuttan fazla CO₂'nin akciğerler yardımıyla atılımının birtakım nedenlerle azalması olarak tanımlanan fizyopatolojik bir süreçtir.

Başta solunum sistemi olmak üzere birçok majör sistemin akut ve kronik hastalıkları, havayolu obstrüksiyonları, astım, anafilaksi, bronkospazm, travmatik akciğer yaralanmaları gibi solunumsal patolojiler, kardiyopulmoner zeminde gelişen dolaşımsal nedenler, akut nörolojik hadiseler ve toksikolojik durumlar akut CO₂ retansiyonu nedeni olabilmektedir. CO₂ retansiyonu pulmoner ödem, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), ve KOAH gibi hastalıklarda kötü hastalık seyirleri ve sonuçlar ortaya çıkarabilir.

CO₂ vücutta başta SSS olmak üzere birçok sistem tarafından, solunum sisteminin düzenlenmesinde temel belirteç olarak kullanılır. Fakat PaCO₂ düzeyi ileri derecede arttığında SSS'i bu duruma uygun tam bir düzenleyici yanıt veremeyerek zararlı bir zinciri başlatır ve SSS'de bir dizi hasara neden olur. Bu tehlikeli durumu ön görmede bize yardımcı olması için araştırılan biyobelirteçler arasında bizim çalışmamıza da konu olan NSE ve S100-β günümüzde popülerliğini korumaktadır.

Bu çalışmadaki hedefimiz, acil servise başvuru anında CO₂ retansiyonu olan hastalarda beynin glikoz metabolizmasında bir enzim dimeri olan NSE ve hücre içi bir kalsiyum bağlayıcı protein dimeri olan S100-β düzeylerinin araştırılmasıydı.

Buna yönelik olarak Düzce Üniversitesi Acil Servisinde gerçekleştirdiğimiz çalışmanın sonuçları oldukça şaşırtıcı olmuştur. Bu sonuçları klinik bilgiler ışığında güncel birtakım çalışmalardan örneklerle yorumlamak yerinde olacaktır. Öncelikle çalışmanın hasta ve kontrol grubunun demografik özelliklerini inceleyelim.

Hasta grubu ele alındığında ilk dikkati çeken nokta grubun yaş dağılımı olmaktadır. Yaş ortalamasının 73 olduğu görülmektedir. Bu yaş ortalamasının bu denli yüksek oluşunun çeşitli nedenleri olabilir. Bu nedenlerin başında, acil servise başvuran birçok hastanın geriatrik popülasyona dâhil olması gelmektedir. Geriatrik hastalar multisistemik hastalıkları nedeniyle tam bir sağlık hizmeti almak için multidisipliner

bir yaklaşımları olan acil servislere yönelmektedir. Bütün acil servislerin ortak sorunu olan bu durum bizim çalışmamızın yaş ortalamasındaki yükselmenin bir nedeni olabilir.

Çalışmamızdaki yaş ortalamasının yüksek oluşunun bir diğeri nedeni de ileri yaşla birlikte pulmoner, kardiyak, serebrovasküler veya diğeri organ ve sistemleri etkileyen patolojilerde artış yaşanmasıdır. Bilindiğı gibi CO₂ retansiyonu vücuttan fazla CO₂'nin akciğerler yardımıyla atılımının birtakım nedenlerle azalması olarak tanımlanan fizyopatolojik bir süreçtir. Birçok sistemik hastalığın metabolizmaya etkileri sonucu CO₂ retansiyonu gelişir ve bu durum ilerleyen yaşla birlikte yeni kronik hastalıkların eklenmesiyle veya mevcut hastalıkların derinleşmesiyle daha da artar.

Akut CO₂ retansiyonu tabloları her yaşta izlenebilir. Ancak kronik CO₂ retansiyonu ya da kronik zeminde akut CO₂ retansiyonu daha çok kronik rahatsızlıklar ve bu hastalıkların akut alevlenmelerinde görülür. Örneğın KOAH amfizematöz hastalıklar veya kronik bronşit zemininde yıllar içerisinde artık akciğerin elastikiyetini kaybetmesiyle semptom vermeye başlar. Konjestif kalp yetmezliğı, geçirilmiş miyokardiyal enfarktüsleri, kalp kapak yetmezlikleri de yine yaşlı bir insanın kalbi için fazlasıyla zorlu bir iş yükü getirir. Bu gibi durumlarda kalbi daha güçlü çalışmaya zorlayan hipertansif bir durum, miyokardiyal bir iskemi nedeniyle dekompanzasyon gerçekleştiğinde akut CO₂ retansiyonu meydana gelir ve bu da acil servise başvuran hastalar içinde sıklıkla geriatrik hastaların problemidir.

Çalışmanın demografik özelliklerinden bir diğeri de cinsiyet dağılımıdır. Bu açıdan incelendiğinde hastaların %62'sinin erkek %38'inin kadın olduğu görülür. Erkek cinsiyetin ağırlıkta olmasının nedeni erkeklerin sigara alışkanlığının fazla olması olabilir. Türkiye'de İzmir yöresinde yapılan bir çalışmada 50 yaş üstü insanlarda sigara alışkanlığı analiz edilmiş ve bu çalışmaya katılan hastaların %65'inin erkek %35'inin kadın olduğu tespit edilmiştir (72). Bilindiğı gibi KOAH oluşumu için önemli predispozan faktörlerden biri de sigara içimidir ki bizim hasta grubumuzdaki erkeklerin tamamı sigara içmektedir. Ancak bizim çalışmamızdaki sigara içenlerin oranları, erkek cinsiyette %100, kadın cinsiyette %29 olup, Sarı ve ark.'nın

çalışmasındaki prevalanstan farklıdır (72). Bu durum Düzce yöresinin sosyoekonomik ve kültürel özelliklerinin İzmir yöresininkinden farklı oluşu nedeniyle olabilir.

Hastalarımızın %27'sinde düzenli alkol kullanımı mevcut olup, bu durum seçilen hasta grubunun çeşitliliği ve küçük ölçekli bir grup olması nedeniyle bütün popülasyonla kıyaslamak doğru değildir. Ayrıca bu durum hastaların sosyoekonomik ve sosyokültürel durumları ile de yakından ilişkilidir. Düzenli alkol alanların %92'sinin erkek, %8'sinin kadın olması, hasta grubumuzla ilişkili sosyokültürel durumla açıklanabilir.

Bizim çalışmamızda Düzce Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran ve kan gazı gönderilen hastaların %62'sinin solunumsal şikâyetlerle başvurduğu görülmektedir. Hastaların büyük çoğunluğunu %67 ile KOAH öyküsü olan hastalar oluşturmaktadır. Çalışmanın yapıldığı coğrafi bölgede KOAH için yatkınlık oluşturacak risk gruplarının fazla olması bu konuda önemli bir etkindir.

Düzce yöresi Türkiye'nin Batı Karadeniz Bölgesi'nde yer almaktadır. Bu bölgede tütün tarımının yaygın olması, sigara ve diğer tütün mamullerinin kadın ve erkek cinsiyette yaygın olarak tüketilmesi, geçimini çiftçilikle sağlayan halkın ısınma ve beslenme ihtiyaçlarını karbon kaynaklı katı yakıtları kullanarak gidermesi, hayvancılıkla uğraşan halkın kapalı ağıllarda bilinçsiz hayvan yetiştirmeleri gibi birtakım risk faktörleri KOAH'ın bu bölgede yaygın olarak görülmesine neden olabilir.

Tertemiz ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada Türkiye'de KOAH sıklığının 40 yaş üzerinde %9 ile 19 arasında değişmekte olduğundan bahsedilmektedir (73). Bizim çalışmamıza demografik özellikler içinde yaş açısından bakıldığında, içinde bulunduğu coğrafyada yaşayan nüfusun demografik özelliklerine benzer özellikler gösterdiği görülür.

Çalışmamızda acil servise başvuru anında CO₂ retansiyonu tespit edilen hastaların şikâyetleri incelendiğinde, solunumsal nedenlerden sonra en sık başvuru nedeni dolaşım ile ilgili şikâyetlerdir. Hastaların hipertansif akciğer ödemi, dekompanse kalp yetmezliği, pulmoner tromboemboli, kalp kapak problemlerinden kaynaklanan hemodinamik bozulmalar gibi birçok etken acil servise başvuru anında çalışmaya dâhil edilen bu hastaların PaCO₂ değerlerinin yüksek olmasına neden

olabilir. Masip ve ark'ın yaptığı bir çalışmada akut kardiyojenik ödemde kan gazı ve puls-oksimetre değerleri incelenmiş ve pulmoner ödemde CO₂ artışı olduğu, bu durumun arteriyel kanda gösterilebileceği gibi daha az invaziv olan venöz kanda da gösterilebildiği tespit edilmiştir (74). Akut akciğer ödemi ile acil servise başvuran hastalardaki CO₂ retansiyonu bizim hasta grubumuz ile uyum göstermektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hasta grubunun diğer başvuru şikayetleri incelendiğinde, bilinç ve nörolojik fonksiyonlarla ilgili şikayetler, gastrointestinal şikayetler, ateş ve enfeksiyon kaynaklı şikayetler göze çarpar. Acil servise nörolojik şikâyetlerle başvurular acil servisin önemli bir sorunu olup sık görülen başvuru nedenleridir (75). Ancak bizim çalışmamıza dâhil edilen ve nörolojik şikâyetlerle gelen hastaların az olmalarının nedeni, çalışmaya dâhil edilen nörolojik şikâyetlere sahip hastaların çoğunun normal kan gazı PaCO₂'sine sahip olmalarıdır. PaCO₂ değeri yüksek olanlarda ise neden GKS'lerinin geri olması ve bilinç kaybı, solunumu kontrol merkezlerinin hasar görmüş olması, havayolunun bilinçsizlik veya aspirasyon nedeniyle obstrüksiyonu olabilir.

Çalışılan hasta grubunda hastaneye başvuru şikâyetlerinin %4'ünün ateş ve enfeksiyona bağlı nedenler olduğu tespit edilmiştir. Bu durum hastalar tek tek incelendiğinde sepsiseminin tabloya hâkim olduğu ve bu hastaların üçünün sepsis şokta olduğu görülmüştür. Hastaların şok nedeniyle meydana gelen dolaşım bozukluğu irdelendiğinde CO₂ retansiyonuna neden olabilecek şaşırtıcı mekanizmalar dikkatimizi çeker. Örneğin bir çalışmada hemoraji nedenli hipotansiyonun hiperkapninin bir nedeni olduğu gösterilmiştir (76). Hastalarda sepsis şoka bağlı hipotansiyon ya da çalışmamızda olduğu gibi GIS kanaması, hastalarda CO₂ retansiyonunun bir nedeni olabilir. CO₂ retansiyonunun oluşmasında hipovolemi nedeniyle azalan alveolar hipoperfüzyonun gaz değişimini bozmasının da katkısı vardır (76).

Çalışmamıza dâhil edilen hastalar genellikle altta yatan bir kronik hastalığı olan hastalardır. Hastaların öz geçmişinde hipertansiyon, KKY, KAH, KBY, DM, KOAH, SVO ve çeşitli maligniteler bulunmaktadır. Burada dikkat çeken noktalardan biri hastaların büyük bir çoğunluğunu KOAH'lı hastaların oluşturmasıdır (%67). Bu hastalar kronik CO₂ retansiyonu göstermektedirler. Genellikle CO₂ retansiyonunun

azalması için solunum desteğine ihtiyaç duyarlar ve acile gelişlerindeki klinik tablo genel olarak KOAH alevlenme şeklindedir. Bunun yanında KKY, KAH gibi kardiyak kökenli patolojiler de azımsanamayacak ölçüde CO₂ retansiyonuna neden olmaktadır.

Çalışmamıza dâhil edilen hastalar arteriyel kanda CO₂ retansiyonu olan bireyler oldukları için, bilinç durumları da kanlarındaki PaCO₂ değerinden etkilenmektedir. Artan CO₂'nin bilince etkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur.

Hayvanlarda oluşturulan deneysel CO₂ retansiyonu ile kognitif ve motor fonksiyonların karşılaştırıldığı bir çalışmada farelerde solunan havadaki CO₂'nin artışının serebrospinal sıvıdaki pH'ın düşmesi ile solunumu stimüle ettiği saptanmıştır (46).

Başka bir çalışmada solunumdaki CO₂'nin kanda yükseldiğinde mental becerilerin giderek bozulduğu ve konfüzyon, irrasyonel davranışlar, uyku sersemliği tarzı rahavet, baş dönmesi ve yakın hafızanın kaybolduğu gösterilmiştir (47, 48). CO₂ toksisitesinden kurtulurken şiddetli bir baş ağrısı duyulması ve bazen nöbet geçirmeler izlenmiştir (49, 50). Ratlarda CO₂'nin hızlı artışı ataksi oluşturmuş, sonrasında doğrultma refleksi ve pedal reflekslerinin kaybolduğu ve sonunda anestezi geliştiği gösterilmiştir (51). Oksijenle dengelenmiş bir şekilde yüksek CO₂'ye uzun süren maruziyette hayvanda solunum merkezinin bastırarak hızlı bir şekilde ölüme neden olduğu gösterilmiştir (54).

CO₂ retansiyonunun sinir sistemine olan etkisini değerlendirirken GKS yol gösterici olabilir. Çalışmamızda acile başvuru anında PaCO₂ yüksekliği tespit edilen hastaların çoğunun GKS'si 10-13 arasındadır. Hastaların arteriyel kandaki PaCO₂ değeri ile hastaneye geliş anındaki GKS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. Bu ilişki literatürdeki birçok çalışma ile de uyum göstermektedir (47-54).

CO₂ retansiyonunun bilinç üzerine etkili olduğunu gösteren bu örneklerde olduğu gibi bizim çalışmamızdaki hastaların bilinç durumları da CO₂ retansiyonundan etkilenmektedir. Bu çalışmalar ışığında hastaların PaCO₂ seviyeleri, CO₂'nin sistemik etkilerinin klinik şiddetine göre üç ana gruba ayrılmıştır. Bu noktada çalışmadaki hastaların daha yüksek PaCO₂ düzeylerinde daha düşük CO₂ retansiyonlarına göre NSE ve S100-β seviyelerinde herhangi bir farklılık olup olmayacağı da araştırılmıştır.

Araştırmamızın esas noktası CO₂ retansiyonu olan bireylerde NSE ve S100- β düzeylerinin araştırılmasıdır. NSE ve S100- β değerleri birçok çalışmada araştırılmıştır. Çalışmamızdaki hastaların NSE değeri Kaca-Oryńska ve ark.'ın “iskemik inmenin sonuçlarının tahmininde NSE ve S100- β ” adlı çalışmasındaki hastaların NSE değerlerinden daha yüksek bir ortalamaya sahiptir. Bizim çalışmamızdaki S100- β değeri ise adı geçen çalışmadaki S100- β değerleri ile benzerlik göstermemektedir.

Kaca-Oryńska ve ark.'ın bu çalışmasında iskemik inmede NSE ve S100- β değerlerindeki yükselmenin inmenin etkilediği alanla korelasyonu araştırılmış, S100- β 'nın bu konuda inmenin büyüklüğü ile ilişkili olduğu ancak NSE'nin ilişkisinin bulunamadığı tespit edilmiştir (77). Bu açıdan NSE değerinin inme alanı ile uyumsuzluğu bizim çalışmamızda incelenen hastaların CO₂ retansiyonu ile NSE değerleri arasında ilişki olmayışı ile benzer özellik göstermektedir.

Çalışmamızdaki temel amacımız CO₂ artışının meydana getirdiği solunum depresyonu, bilinç kaybı, serebral hipoksi ve hipoperfüzyonun NSE ve S100- β düzeylerinde anlamlı bir değişikliğe neden olup olmayacağıydı. Ancak anlamlı bir artış tespit edilemedi. Bu durumun nedenlerini düşündüğümüzde ilk faktörün seçilen hasta grubu olduğu görülür.

Çalışmamızdaki hastaların çoğu KOAH hastası olup kronik olarak CO₂ yüksekliği olan hastalardır. CO₂'nin kronik artışı vücudun birtakım adaptasyon mekanizmaları ile kompanse edilmektedir. Bu nedenle KOAH'lı hastalar yüksek CO₂ değerlerini iyi tolere etmektedirler. Bu sayede serebral hasardan korunuyor olabilirler. Çalışmamızdaki hastaların NSE ve S100- β değerlerinde anlamlı artış olmaması bu nedenle olabilir.

Çalışmamızda NSE ve S100- β değerlerinin anlamlı olarak yükselmemesinin bir nedeni de moleküler düzeyde olabilir. Hücre içi kalsiyum bağlayıcı bir protein olan S100- β ve nöron sitoplazmasında bir glikolitik enolazın dimerik izoenzimi olan NSE'nin venöz kanda ölçülebilir seviyeye ulaşması için hücre içinden BOS'a ve kana karışması gerekmektedir. Bunun için de kan-beyin bariyerini aşması gerekmektedir. Çalışmamızda kan beyin bariyerini etkileyecek menenjit, ensefalit, beyin absesi gibi ağır inflamatuvar durumlar olmadığı için hastalarımızın NSE ve S100- β değerleri venöz kanda yeterli düzeye erişemiyor olabilir.

NSE ve S100- β değerlerinin artışıının istatistiksel manada anlamlı olmayışının bir diğer nedeni hastalardan alınan venöz kanın zamanlaması ile ilgili olabilir. Hastalarımızın kan beyin bariyerinin bu proteinleri kana geirmesindeki gecikme nedeniyle hastaların acil servise gelişlerinde anlamlı nörositoplazmik protein artışı görülmüyor olabilir. Joaquin Serena ve ark.'ın bir çalışmasında kan beyin bariyeri engelinden dolayı çalışmalarındaki bireylerin kanlarını geçirilen SVO'dan $6,3 \pm 4,8$ saat sonra aldıkları ve anlamlı sonuçlar elde ettikleri bilinmektedir (78). Çalışmamıza dâhil edilen hastalar genellikle solunumsal veya kardiyak bir nedenle ve CO₂'nin kanda yükselmeye başlamasından kısa bir süre sonra acil servise getirilmektedir. Çalışmadaki kan örnekleri, biyobelirteçler kanda tespit edilebilir düzeye gelmeden alınmış olabilir. Bizim alışmamızda NSE ve S100- β 'nın anlamlı düzeyde yükselmeyişi bu durumdan kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızdaki hastaların PaCO₂ değerleriyle acil serviste sağ kalımları arasında anlamlı bir ilişi saptanmıştır. Bu durum birçok klinik antite ile ilişkilidir. Öncelikle CO₂'nin solunumu deprese edici etkisi, hastaların daha hipoksik olmalarına ve metabolizmalarının hipoksi, hiperkarbi ve asidozdan olumsuz etkilenmesine sebep olmaktadır. CO₂ retansiyonu klinik olarak KOAH alevlenme, Akut Akciğer Ödemi, Sepsis, SVO gibi daha birçok ağır klinik durumda görülmektedir. Bu nedenle CO₂ retansiyonunda acil sağ kalımların düşük ve ölümlerin yüksek olması beklenen bir durumdur.

CO₂ yüksekliği ile acil servise gelen hastaların solunum desteği konusunda da çarpıcı verilere ulaşılmıştır. Bu hastaların çoğu mekanik ventilasyonla tedavi edilmeye çalışılmış ve bu kişilerin neredeyse yarısı (%29) invaziv yollarla solunum desteği almıştır. Bu kişilerin ölçülen NSE ve S100- β değerleri ve ventilatör desteği arasında anlamlı bir ilişi saptanamamıştır. Bizim çalışmamıza göre acil servise gelir gelmez alınan venöz kandaki NSE veya S100- β değerlerinin, mekanik ventilasyon ihtiyacı konusunda herhangi bir yön gösterici değeri olamadığı söylenebilir.

Çalışmamızda araştırılan bir diğer konu ise PaCO₂ yüksekliği ile gelen hastaların bir hafta sonraki, bir ay sonraki ve altı ay sonraki sağ kalımlarıdır. Çalışmamızda yapılan istatistiğe göre hastaların bir hafta sonraki, bir ay sonraki ve altı ay sonraki sağ kalımları ile PaCO₂ arasında anlamlı bir ilişi saptanmıştır. Ancak bu anlamlı ilişi acil serviste sağ kalımda olduğu gibi beklenen bir durumdur. Altta yatan

birçok medikal durum (KOAİ, KKY ve Akciğer Ödemi, Sepsis, SVO gibi) nedeniyle CO₂ retansiyonu olan hastalarda mortalite ve sağ kalım açısından olumsuz tahminler yürütmek yersiz olmayacaktır.

Çalışmada ayrıca acil servise gelişte CO₂ yüksekliği tespit edilen ve acil serviste ölüm gerçekleşen hastaların ortalama PaCO₂ düzeyiyle NSE ve S100-β değerleri karşılaştırılmış ancak anlamlı sonuçlara ulaşılamamıştır. Hastaların PaCO₂ değerlerine göre gruplandırıldığı çalışmamızda grupların NSE ve S100-β değerleri ile ait oldukları grupların PaCO₂ değerleri aralarında istatistiksel bir ilişki olmadığı görüldü. Gruplar arasında NSE ve S100-β değerlerinde rakamsal bir artış göze çarpmaktaydı ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. NSE ve S100-β'nın bu açıdan da prediktif bir değeri saptanamamıştır.

Çalışmamızda hastaların özgeçmişleriyle NSE ve S100-β değerleri arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı da araştırılmıştır. SVO özgeçmişine sahip kişilerdeki NSE ve S100-β değerleri SVO öyküsü olmayanlarla kıyaslandığında, aralarında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Ancak birçok çalışmada iskemik inme ile NSE ve S100-β arasında anlamlı ilişkiler gösterilmişse de daha önce SVO geçirmiş bireylerin bu değerleri konusunda çalışmalar sınırlıdır (4, 5, 55, 79-81). Benzer şekilde KKY, DM, KAH ya da malignite özgeçmişli olan ve olmayan hastaların NSE veya S100-β değerleri arasında da anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Oysaki özellikle akciğer kaynaklı maligniteler olmak üzere birçok tümörde S100-β artışı keşfedilmiştir (65-67). Çalışmamızda hastaların bazı biyokimyasal parametreleri de incelenmiştir. Örneğin çalışmadaki hastaların hiperkarbik olmalarının yanında aynı zamanda hipoksik de oldukları tespit edilmiş olup bu durum solunumsal bir stres varlığından dolayı beklenen bir durumdur. Hastaların bir kısmının asidik pH değerinde olması, laktat düzeylerinin yüksek olması ve HCO₃⁻ değerlerinin artma eğiliminde olması dikkatli yorumlandığında sonuçların, solunumsal distresin fizyopatolojisini destekler mahiyette olduğu görülür.

Hastalarımız CO₂ miktarı yüksek olan ve bu nedenle respiratuar asidozun beklendiği hastalardır. Bu hastaların büyük çoğunluğunun KKY, septisemi veya ileri KOAH kaynaklı kötü perfüzyona sahip hastalar olduğu hatırlanırsa hastalardaki asidoza metabolik komponentin de eklenerek miks asidoza neden olacağı sonucuna

varılır. Hastaların çoğunda laktat yüksekliği tespit edilmesi de yine kötü perfüzyonun ve kötü metabolik durumun bir göstergesi olarak yorumlanmalıdır (76, 82).

Hastaların PO_2 değerleri ve sO_2 oranları NSE ve S100- β değerleri ile kıyaslanmış ancak aralarında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Hastaların içinde bulundukları medikal durumların respiratuar distres kökenli patolojiler olması münasebetiyle hipoksik olmaları ve satürasyonlarının düşük olması beklenmekteydi. Çalışmayı tamamladığımızda elde ettiğimiz sonuçlar bu öngörü ile uyumlu olup hastaların hipoksik olmaları bu nedenle şaşırtıcı olmamıştır.

Hastaların renal fonksiyonları Kreatinin ve BUN değerlerinin ölçümü ile değerlendirilmeye çalışılmış ve kreatinin değeri 2mg/dl'nin üzerinde olan hastaların NSE ve S100- β değerlerinin kreatinin değeri yüksek olmayanlardan farkı araştırılmıştır. Aralarında istatistiksel manada bir anlamlı ilişki bulunamayan bu sonuç şaşırtıcıdır. kreatinin kleriensinin düşük olduğu KBY olgularında protein yapıda olan enzim ve moleküllerin atılımı güçleştiği için kandaki konsantrasyonlarında artış olabilir. Örneğin troponin molekülünün KBY hastalarında AKS geçirmeden de yükselebileceği iyi bilinmektedir (83). S100- β 'nın eliminasyonunun böbrek kanalıyla olduğu bilinmektedir (84). NSE ve S100- β 'nın da protein yapıda olmasından dolayı KBY hastalarında atılımının daha güç olup olmayacağı sorusu akla gelmektedir. Bizim çalışmamızda bu konuda anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Ancak bu konuda daha kesin bilgilere erişebilmek için daha kapsamlı birçok çalışmanın yapılması gerekmektedir.

Hastaların çalışılan metabolik parametrelerinden CK-MB ve troponin-I değerleri ile ne NSE ne de S100- β arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Tilmann O Kleine ve ark.'nın bir çalışmasında kalp yetmezliği sonucu gelişen beyin hasarında CK-MB ve troponin-I anlamlı artışından söz etmektedir (85). NSE ve S100- β 'nın hastalardaki CK-MB ve troponin-I değerleri arasındaki ilişkiyi anlatan çalışmalar çok sınırlıdır. Bu parametrelerin arasında bir ilişki olup olmadığının tespit edilmesi için birçok klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bazı kısıtlayıcı yönleri bulunmaktadır. Bunların başında hastalardan alınan venöz kan örneklerinin zamanlaması gelmektedir. Bizim çalışmamızda eş zamanlı kanlar alındığı için NSE ve S100- β değerleri anlamlı yükselmemiş olabilir. Ancak hastalardan ilk yirmidört saat içerisinde belirlenecek bir

zaman diliminde alınacak venöz kan örnekleri ile daha başarılı sonuçlar elde edilebilir. Bizim bu şekilde bir yöntem izleyemememizin temel nedeni hastaların acil serviste uzun süre gözlemlenemeden bir servise, kritik bakıma veya yoğun bakım servisine yatırılması ya da bir başka merkeze transfer edilmesidir.

Çalışmamızdaki bir başka kısıtlayıcı nokta çalışmaya dâhil edilen hastaların sayısıdır. Daha çok sayıda bireyin katılacağı bir çalışmada daha sıhhatli sonuçlara erişilmesi muhtemeldir. Çalışmaya katılacak birey sayısını arttırmak için çalışma çok merkezli olarak yapılabilir. Bu sayede daha çok bireye erişim sağlanabilirken çok merkezli bir çalışmanın organizasyon veri paylaşımı ve sağ kalımlar açısından takibi konusunda bazı güçlükler yaşanabilir.

Bu çalışmanın en önemli zorluklarından biri de çalışılan NSE ve S100- β biyobelirteçlerinin protein yapıda olup kan beyin bariyerini kolayca geçememesi olabilir. Çalışmaya dâhil edilen hastaların çoğunun kafa travması veya meninjal enfeksiyonlar gibi kan beyin bariyerini bozacak klinik durumları olmayışı nedeniyle venöz kanda istenilen düzeyde ölçüm gerçekleşmemiş olabilir.

Çalışmamızda NSE ve S100- β biyobelirteçleri venöz kan örneklerinde araştırılmıştır. Bu değerler BOS örneklemelerinde çalışıldığında sonuçlar daha farklı olabilir ve bu yöntemle CO₂ retansiyonu tespit edilen hastaların NSE ve S100- β değerleri arasında istatistiksel manada bir ilişki saptanabilir.

Bizim çalışmamıza dâhil edilen hastaların KKY, KAH, KBY, SVO, DM gibi birçok komorbid hastalıkları olduğu için izole bir CO₂ retansiyonu elde edilememiştir. Bu açıdan hayvan deneyleri ile bu çalışma tekrarlanabilir. Bu sayede daha objektif bir sonuç elde edilebilir.

Sonuç olarak;

Çalışmamızda acil servise başvuru anında PaCO₂ yüksekliği olduğu tespit edilen hastaların venöz kanlarındaki NSE ve S100- β düzeyleri araştırılmıştır. İncelenen değerler göz önüne alındığında çalışmamız, CO₂ ile NSE ve S100- β ilişkisini inceleyen çalışmalar içinde ilklere aittir. Bu araştırmanın sonucunda acil servise başvuru anında PaCO₂ yüksekliği olan hastaların CO₂ değerleri ile NSE ve S100- β değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanamamıştır. Çalışmamızdaki hastaların PaCO₂ değerleri ile acil servisteki sağ kalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bu ilişki hastaların bir hafta

sonraki, bir ay sonraki ve altı ay sonraki sağ kalımlarında da anlamlıdır. Hastaların özgeçmişleri ve temel bazı biyokimyasal değeriyle NSE ve S100-β düzeyleri arasında istatistiksel bir ilişki tespit edilememiştir.

Bu çalışma, birçok komorbiditeyi beraberinde getiren CO₂ retansiyonunun neden olacağı nöronal hasarı tespit etmek konusunda bilim insanları için bir ilham kaynağı olacaktır. CO₂ ile NSE ve S100-β ilişkisini daha doğru ve detaylı incelemek için çalışmamızdaki bazı eksik yönlerin de giderildiğı daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Böylece daha anlamlı sonuçlara erişilebilir.

6. KAYNAKLAR

1. Azapağası E, Alehan F, Saygi S. Serum Concentrations of Neuron-Specific Enolase in Pediatric Migraine The Turkish Journal of Pediatrics 2012; 54: 150-155
2. Tae-Jin Song, Young-Chul Choi, Won-Joo Kim Serum and Cerebrospinal Fluid Neuron-Specific Enolase for Diagnosis of Tuberculous Meningitis yonsei med. Journal 2012 November1: 53(6): 1068-1072
3. Douglas-Escobar M, Michael D. Weiss Biomarkers of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Newborns Frontiers in Neurology 2012;3: 144
4. Beer C, Blacker D, Puddey I. Systemic markers of inflammation are independently associated with S100B concentration: results of an observational study in subjects with acute ischaemic stroke Journal of Neuroinflammation 2010;7: 71
5. Calcagnile O, Undén L, Undén J. Clinical validation of S100-β use in management of mild head injury BMC Emergency Medicine 2012;12: 13
6. Smith M. Cerrahi Havayolu yönetimi. Ed: Tintinalli J. Stabczynski J. Cline M. Tintinalli Acil Tıp Kapsamlı Bir Çalışma Klavuzu. p 210 Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. İstanbul, TR, 2013.
7. C. Everett Koop, The Heimlich manuever Public Health Rep. 1985 Nov-Dec; 100(6): 557
8. Roman A. İnvaziv olmayan havayolu yönetimi. Ed: Tintinalli J. Stabczynski J. Cline M. Tintinalli Acil Tıp Kapsamlı Bir Çalışma Klavuzu. p 196 Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. İstanbul, TR, 2013.
9. Hall J. Transport of Oxygen and Carbon Dioxide in Blood and Tissue Fluids. Ed: Guyton A. Hall J. Textbook of Medical Physiology Eleventh Edition p502 Elsevier Inc. Philedelphia, USA, 2011.
10. Netter F. Intrapulmonary Blood Circulation: Schema Ed: Netter F. Dalley II A. Atlas of Human Anatomy Second Edition, plate 193 Icon Learning Systems, LCC. Canada, 2001.

11. Chen J, Lecuona E, Briva A. Carbonic anhydrase II and alveolar fluid reabsorption during hypercapnia. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; 38: 32-7.
12. Uehlein N, Otto B, Hanson DT. Function of *Nicotiana tabacum* aquaporins as chloroplast gas pores challenges the concept of membrane CO₂ permeability. *Plant Cell* 2008; 20: 648-57.
13. Endeward V, Cartron JP, Ripoche P. RhAG protein of the Rhesus complex is a CO₂ channel in the human red cell membrane. *FASEB J* 2008; 22: 64-73
14. Hoffman WE, Albrecht RF 2nd, Ripper R. Brain compared to heart tissue oxygen pressure during changes in arterial carbon dioxide in the dog. *J Neurosurg Anesthesiol* 13: 303–309, 2001.
15. Tzou WS, Korcarz CE, Aeschlimann SE. Coronary flow velocity changes in response to hypercapnia: assessment by transthoracic Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 20: 421–426, 2007.
16. Helmin M, Ljungman S, Carlson J. The effects of hypoxia and hypercapnia on renal and heart function, haemodynamics and plasma hormone levels in stable COPD patients *Clin Respir J*. 2007 Dec;1(2):80-90.
17. Briva A, Lecuona E, Welch L. High CO₂ levels impair alveolar epithelial function independently of pH. *PLoS one* 2007; 2: 1238.
18. Eaton DC, Pooler JP. Regulation of Hydrogen Ion Balance. In: Eaton D, Pooler J, eds. *Vander's Renal Physiology*, 7ed: The McGraw-Hill Companies, Inc 2009.
19. Rodrigo C, Rodrigo G. Subarachnoid hemorrhage following permissive hypercapnia in a patient with severe acute asthma. *Am J Emerg Med* 1999; 17: 697-9.
20. Mutlu GM, Factor P, Schwartz DE. Severe status asthmaticus: management with permissive hypercapnia and inhalation anesthesia. *Crit Care Med* 2002; 30: 477-80.
21. Feihl F, Perret C. Permissive hypercapnia. How permissive should we be? *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1722-37.

22. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:347-54.
23. Laffey JG, Engelberts D, Kavanagh BP. Injurious Effects of Hypocapnic Alkalosis in the Isolated Lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:399-405.
24. Broccard AF, Hotchkiss JR, Vannay C. Protective effects of hypercapnic acidosis on ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:802-6.
25. Sinclair SE, Kregenow DA, Lamm WJ. Hypercapnic acidosis is protective in an in vivo model of ventilator induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:403-8.
26. Laffey JG, Honan D, Hopkins N. Hypercapnic acidosis attenuates endotoxin-induced acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 46-56.
27. Laffey JG, Kavanagh BP. Carbon dioxide and the critically ill -- too little of a good thing? *Lancet* 1999; 354:1283-6.
28. Kavanagh BP, Laffey JG. Hypercapnia: permissive and therapeutic. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72: 567-76.
29. Costello J, Higgins B, Contreras M, O'Toole D, et al. Hypercapnic acidosis attenuates shock and lung injury in early and prolonged systemic sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37: 2412-20.
30. Lang JD Jr, Chumley P, Eiserich JP. Hypercapnia induces injury to alveolar epithelial cells via a nitric oxidedependent pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279:994-1002.
31. Pfeiffer B, Hachenberg T, Wendt M. Mechanical ventilation with permissive hypercapnia increases intrapulmonary shunt in septic and nonseptic patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002; 30: 285-9.
32. Vertrees RA, Nason R, Hold MD. Smoke/burn injuryinduced respiratory failure elicits apoptosis in ovine lungs and cultured lung cells, ameliorated with arteriovenous CO2 removal. *Chest* 2004; 125:1472-82.

33. Doerr CH, Gajic O, Berrios JC. Hypercapnic acidosis impairs plasma membrane wound resealing in ventilatorinjured lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1371-7.
34. Lang CJ, Dong P, Hosszu EK. Effect of CO₂ on LPS-induced cytokine responses in rat alveolar macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 289: 96-103.
35. Vadasz I, Dada LA, Briva A. AMP-activated protein kinase regulates CO₂-induced alveolar epithelial dysfunction in rats and human cells by promoting Na-K-ATPase endocytosis. *J Clin Invest* 2008; 118:752-62.
36. Zhu S, Basiouny KF, Crow JP. Carbon dioxide enhances nitration of surfactant protein A by activated alveolar macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 278:1025-31.
37. Sharabi K, Hurwitz A, Simon AJ. Elevated CO₂ levels affects development, motility, fertility and extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106:4024-9.
38. Zaher S. Azzam, Kfir Sharabi. The physiological and molecular effects of elevated CO₂ levels *Cell Cycle* 9: 8, USA, 2010:1528-1532.
39. Sukhamay Lahiri, Robert E. Forster. CO₂/H⁺ sensing: peripheral and central chemoreception –Review. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 35 (USA 2003) 1413–1435
40. Andrew E. Beaudin, Julien V. Cerebral and myocardial blood flow responses to hypercapnia and hypoxia in humans *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* Published 1 October 2011 Vol. 301 no. H1678-H1686
41. Feng Xu et. Al. The influence of carbon dioxide on brain activity and metabolism in conscious humans *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* (2011) 31, 58–67
42. Dulla CG, Dobelis P, Pearson T. Adenosine and ATP link PaCO₂ to cortical excitability via pH. *Neuron*. 2005 Dec 22;48(6):1011-23
43. Gourine AV, Llaudet E, Dale N. ATP is a mediator of chemosensory transduction in the central nervous system. *Nature*. 2005 Jul 7;436(7047):108-11.

44. Zappe AC, Uludağ K, Oeltermann A. The influence of moderate hypercapnia on neural activity in the anesthetized nonhuman primate. *Cereb Cortex*. 2008 Nov;18(11):2666-73.
45. Dean JB, Mulkey DK, Garcia AJ 3rd. Neuronal sensitivity to hyperoxia, hypercapnia, and inert gases at hyperbaric pressures. *J Appl Physiol*. 2003 Sep;95(3):883-909
46. Siesjo BK, Folbergrova J, MacMillan V. The effect of hypercapnia upon intracellular pH in the brain, evaluated by the bicarbonate-carbonic acid method and from the creatine phosphokinase equilibrium. *J Neurochem* 19: 2483–2495, 1972.
47. Morrison JB, Florio JT, Butt WS. Observations after loss of consciousness under water. *Undersea Biomed Res* 5: 179–187, 1978.
48. Warkander DE, Norfleet WT, Nagasawa GK. CO₂ retention with minimal symptoms but severe dysfunction during wet simulated dives to 6,8 atm abs. *Undersea Biomed Res* 17: 515–523, 1990.
49. Kneller W, Hobbs M. The levels of processing effect under nitrogen narcosis. *Undersea Hyperb Med*. 2013 May-Jun;40(3):239-45.
50. Woodbury DM and Karler R. The role of carbon dioxide in the nervous system. *Anesthesiology* 21: 686–703, 1960.
51. Coenen AML, Drinkenburg WHIM. Carbon dioxide euthanasia in rats: oxygen supplementation minimizes signs of agitation and asphyxia. *Lab Anim* 29: 262–268, 1995.
52. Sterba JA. Hypercapnia During Deep Air and Mixed Gas Diving. Panama City, FL: Department of the Navy, Navy Experimental Diving Unit, 1990.
53. Warkander DE, Nagasawa GK, Lundgren CE. Effects of inspiratory and expiratory resistance in divers' breathing apparatus. *Undersea Hyperb Med*. 2001 Summer;28(2):63-73.
54. Danneman PJ, Stein S, Walshaw SO. Humane and practical implications of using carbon dioxide mixed with oxygen for anesthesia or euthanasia of rats. *Lab Anim Sci* 47: 376–385, 1997.
55. Butterworth RJ, Wassif WS, Sherwood RA. Serum neuron-specific enolase, carnosinase, and their ratio in acute stroke. *Stroke*. 1996;27: 2064–8

56. Wright D. Erişkin ve çocuklarda kafa travması Patofizyoloji. Ed: Tintinalli J. Stabczynski J. Cline M. Tintinalli Acil Tıp Kapsamlı Bir Çalışma Klavuzu. p 1692 Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. İstanbul, TR, 2013.
57. Bharosay A, Vikram V, Bharosay M. Correlation of Brain Biomarker Neuron Specific Enolase (NSE) with Degree of Disability and Neurological Worsening in Cerebrovascular Stroke Ind J Clin Biochem (Apr-June 2012) 27(2):186–190
58. Brat DJ, Bellail AC, Van Meir EG. The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis. Neuro Oncol. 2005 Apr;7(2):122-33.
59. Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. J Clin Invest. 2012 Apr 2;122(4):1180-8
60. White H, Venkatesh B. Cerebral perfusion pressure in neurotrauma: a review. Anesth Analg. 2008 Sep;107(3):979-88.
61. Wright D. Erişkin ve çocuklarda kafa travması Tanısal Görüntüleme. Ed: Tintinalli J. Stabczynski J. Cline M. Tintinalli Acil Tıp Kapsamlı Bir Çalışma Klavuzu. p 1699 Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. İstanbul, TR, 2013.
62. Casmiro M, Maitan S, De Pasquale F. Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase concentrations in a normal population. Eur J Neurol. 2005;12(5):369–74.
63. Bilgin E, Dizdar Y, Serilmez M. For Which Cancer Types can Neuron-Specific Enolase be Clinically Helpful in Turkish Patients? Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(4):2541-4
64. Sung HJ, Cho JY (2008). Biomarkers for the lung cancer diagnosis and their advances in proteomics. BMB Rep, 41, 615-25.
65. Donato R, Cannon B.R, Sorci G. Functions of S100 Proteins Curr Mol Med. 2013 January; 13(1): 24–57.
66. Donato R, Sorci G, Riuzzi F, et al. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. Biochim Biophys Acta. 2009; 1793:1008–22.
67. Tubaro C, Arcuri C, Giambanco I. S100B in myoblasts regulates the transition from activation to quiescence and from quiescence to activation, and reduces apoptosis. Biochim Biophys Acta. 2011; 1813:1092–104.

68. Czeiter E, Mondello S, Brain injury biomarkers may improve the predictive power of the IMPACT outcome calculator *Journal Of Neurotrauma* 29: 1770–1778 (June 10, 2012)
69. Marginean IC, Stanca DM, Vacaras V, Soritau O, Margiean M, Muresanu DF Plasmatic markers in hemorrhagic stroke. *J Med Life*. 2011 May 15;4(2):148-50.
70. Mahler SV, Smith RJ, Moorman DE, Sartor GC, Aston-Jones G Multiple roles for orexin/hypocretin in addiction. *Prog Brain Res*. 2012;198: 79-121
71. Marek Kaciński, Bogusława Budziszewska, Wladyslaw Lasoń. Level of S100B protein, neuron specific enolase, orexin A, adiponectin and insulin-like growth factor in serum of pediatric patients suffering from sleep disorders with or without epilepsy. *Pharmacological Reports*, 2012, 64, 1427-1433
72. Sari D, Pektas I, Baykal Z, Cakir Y, Malak AT, Genc RE, Turgay AS, Gumus AB Cigarette dependence among males and females aged 50+ living in Izmir, Turkey *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(7):1813-5
73. Tertemiz KC, Kömüs N, Ellidokuz H, Sevinç C, Cımrın AH Mortality and factors affecting mortality in chronic obstructive pulmonary disease *Tuberk Toraks*. 2012;60(2):114-22
74. Masip J, De Mendoza D, Planas K, Paez J, Sanchez B, Cancio B. Peripheral venous blood gases and pulse-oximetry in acute cardiogenic pulmonary oedema. *Europ Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012 Dec;1(4):275-80
75. Denny C. Baş ağrısı ve yüz ağrısı. Ed: Tintinalli J. Stabczynski J. Cline M. Tintinalli Acil Tıp Kapsamlı Bir Çalışma Klavuzu. p 1113 Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. İstanbul, TR, 2013.
76. Halmagyi D F, Kennedy M, Varga, D. Hidden hypercapnia in hemorrhagic hypotension *Journal of the American Society of Anesthesiologists* 1970 Dec;33(6):594-601
77. Neuron-specific enolase and S100-β protein as predictors of outcome in ischaemic stroke Kaca-Oryńska M, Tomasiuk R, Friedman A. *Neurol Neurochir Pol*. 2010 Sep-Oct;44(5):459-63

78. Joaquin Serena, MD et.al. The Prediction of Malignant Cerebral Infarction by Molecular Brain Barrier Disruption Markers *Stroke*. 2005; 36: 1921-1926
79. Cunningham RT, Watt M, Winder J, McKinsty S, Lawson JT, Johnston CF, Hawkins SA, Buchanan KD. Serum neurone-specific enolase as an indicator of stroke volume. *Eur J Clin Invest*. 1996;26: 298–303.
80. Hardemark HG, Ericsson N, Kotwica Z. S-100 protein and neuron-specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage. *J Neurosurg*. 1989;71: 727–31.
81. Horn M, Seger F, Schlote W. Neuron-specific enolase in gerbil brain and serum after transient cerebral ischemia. *Stroke*. 1995; 26: 290–7.
82. Ledingham IM, McBride TI, Parratt JR. The effect of hypercapnia on myocardial blood flow and metabolism. *J Physiol*. 1970 Sep;210(1):87-105.
83. deFilippi C, Seliger SL, Kelley W. Interpreting cardiac troponin results from high-sensitivity assays in chronic kidney disease without acute coronary syndrome. *Clinical Chemistry*. 2012 Sep;58(9):1342-51.
84. Patrick Martens, Andreas Raabe, Per Johnsson. Serum S-100 and Neuron-Specific Enolase for Prediction of Regaining Consciousness After Global Cerebral Ischemia, *Stroke Journal of the american heart association* 1998; 29: 2363-2366
85. O Kleine T, Benes L, Zöfel P. Studies of the brain specificity of S100B and neuron-specific enolase (NSE) in blood serum of acute care patients *Brain Research Bulletin* Volume 61, Issue 3, 15 August 2003, p 265–279

7. EKLER

Ek1: Etik kurul onayı

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNVAZİF OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KOMİTESİ, ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI
DÜZCE UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE, ETHICS COMMITTEE OF NONINVASIVE CLINICAL RESEARCHES
APPROVAL FOR APPLICATION

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI	“CO ₂ Retansiyonu Olan Hastalarda NSE ve S-100 B Düzeylerinin Araştırılması”		
	<i>TITLE OF THE PROJECT</i>	“Research of Neuron Specific Enolase (NSE) and S-100 B levels in patients with CO ₂ retention”		
	SORUMLU ARAŞTIRICI (AUTHORIZED RESEARCHER)	Yrd. Doç. Dr. Ayhan SARITAŞ		
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER RESEARCHERS)	Dr. Muhammed Melik ÇANDAR		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi (DÜZCE UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE)		
ÇALIŞMA ESASI		İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU (Good Clinical Practice)		
KARAR BİLGİLERİ (INFORMATION OF DECISION)	Karar No (Decision Nr) : 2012/285		Tarih (Date:dd.mm.yyyy) : 28/06/2012	
	Yrd. Doç. Dr. Ayhan SARITAŞ sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda, adı geçen araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir. (This project was decided to be approved for clinical ethics.)			
Ünvanı/Adı/Soyadı (Members)	Uzmanlık Alanı (Profession)	Kurumu (Institution)	Şerh Açıklaması (Varsa) (Declaratory Clause [if any])	İmza (Signature)
Prof. Dr. Hakan ÖZHAN (Başkan)	Kardiyoloji (Cardiology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	—
Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul KAYA (Bşk. Yard.)	Tıbbi Farmakoloji (Pharmacology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	—
Yrd. Doç. Dr. Hilmi DEMİRİN (Raportör)	Tıbbi Biyokimya (Medical Biochemistry)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	—
Prof. Dr. Ali TEKİN (Üye)	Üroloji (Urology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	—
Doç. Dr. Yavuz DEMİRARAN (Üye)	Anestezi (Anesthesia)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	—
Prof. Dr. Handan ANKARALI (Üye)	Biyoistatistik (Biostatistics)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	—
Yrd. Doç. Dr. İsmet ÖZAYDIN (Üye)	Genel Cerrahi (General Surgery)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	—
Doç. Dr. Seyit ANKARALI (Üye)	Fizyoloji (Physiology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	—
Eczacı Elif EFE (Üye)	Eczacı (Pharmacist)	Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi	—	—
Avukat Suat UYAR (Üye)	Hukuk (Attorney)	Düzce Üniversitesi	—	—
Metin TOZ (Üye)	Sivil Üye (Civil member)	—	—	—

Ek 2: Aydınlatılmış onam

AYDINLATILMIŞ (BİLGİLENDİRİLMİŞ) ONAM FORMU

Çalışmanın Adı: CO₂ Retansiyonu Olan Hastalarda NSE ve S-100 B Düzeylerinin Araştırılması
(Araştırmacının Açıklaması)

Bu araştırmanın amacı CO₂ yüksekliğinin santral sinir sistemi üzerindeki olası olumsuz etkilerini tespit etmede NSE ve S-100 B biyobelirteçlerinin yararlı olup olmayacağını araştırmaktır.

Bu araştırmada sizden alınan venöz kan örneğinde Nöron Spesifik Enolaz (NSE) ve S100 B düzeyleri de incelenecektir. Bu araştırmada yer almanız öngörülen süre altı ay olup, araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 100'dür.

Bu araştırmada sizin için alınan kan örneğinin yeterli gelmemesi gibi riskler söz konusu olabilir, ancak sizin için beklenen yararlar arasında kan gazımızdaki bu yüksek değerin size ne kadar zarar olduğunu takip etmeye yarar bir parametre geliştirilmesine yardımcı olmanız ve tıp bilimine ışık tutmanız olacaktır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için +90 555 468 28 68 no.lu telefondan Dr. Muhammed Melik ÇANDAR'a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (kurum/kuruluş) tarafından desteklenmektedir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da hiçbir şekilde sizin zararınıza yol açmayacaktır. Araştırmacı, bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlamadan önce göndüldüğü verilmesi gereken bilgileri okudum ve dikkatle okudum. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anladım ve bulunduktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanıdı. Bu konular altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, aktarılması ve işlenmesi konusunda araştırmaya yöneticisine yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmadan gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcının,
Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Görüşme tanığının,
Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için
Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,
Adı-soyadı: Muhammed Melik ÇANDAR
Görevi-Ünvanı: Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp AD Araştırma Görevlisi, Dr.
Adresi: Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp
AD PK:81620 Kocuraltı / DÜZCE
Telefon: +90-555 468 2868
E-mail: melikcandar@hotmail.com
İmza

Ek 3: Hasta takip formu



TEZ HASTASI TAKİP FORMU

Dr. Muhammed Melik Çandar
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servis Anabilim Dalı

Hasta Takip No:

“CO₂ retansiyonu olan hastalarda NSE ve S100 β düzeylerinin incelenmesi”

Hasta adı:		29		Glukoz mg/dl				
Telefonu:		30		Üre:		BUN:		
Arşiv no:		31		Kreatinin mg/dl				
Geliş tarihi:		Saat:		32		ALT:		
1	Yaş			32	AST:		ALT:	
2	Cinsiyet			33	CK:		CK-MB:	
3	Tansiyonu			34	Troponin (I):			
4	Solumun sayısı			35	Noninv. Mek Vent?	E:	H:	
5	Ateş			36	Entübe edildi mi?	E:	H:	
6	Geliş tansiyonu:			37	Yoğun bakıma nakil	E:	H:	
7	Sigara:		Alkol:		38	Acilden taburculuk	E:	
8	Şikâyet:			39	Servise yatış	E:	H:	
9	Glasgow:	E:	W:	M:	40	Sevk edildi mi?	E:	
10	A:	V:	P:	U:	41	Acil serviste sağ kalım		
11	Kraniyaller:			42	Bir hafta sonra sağ kalım			
12	Motor kuv:			43	Bir ay sonra sağ kalım			
13	Serebellar:			44	Altı ay sonra sağ kalım			
14	DTR:	-	N	+	-	N	+	
15	Ral:	1+	2+	3+	1+	2+	3+	
16	Ronküs:			45	Bir hafta sonra SVO geçirme			
17	pH			46	Bir ay sonra SVO geçirme			
18	Pa CO ₂ mmHg			47	Altı ay sonra SVO geçirme			
19	Pa O ₂ mmHg			48	Acil Servise			
20	HCO ₃ mEq/l			49	gelişte			
21	Arter O ₂ satr. %			50	Ölçülen NSE:			
22	CO Hb %			51	Acil Servise			
23	Baz Açığı (ABE)	-	0	+	52	gelişte		
24	Laktat				Ölçülen S100 β :			
25	Na ⁺ mEq/l				Ozgeçmiş	A	KKY	
26	K ⁺ mEq/l					B	HT	
27	W.B.C.					C	KAH	
28	Hb mg/dl					D	KBY	
						E	DM	
						F	KOAH	
						G	SVO	
						H	Diğer	

